



Universidad Nacional Autónoma de México
Programa de maestría y doctorado en ciencias médicas, odontológicas y de la salud
Campo de Conocimiento: Ciencias de la salud
Campo de estudio: Epidemiología Clínica

Prevalencia, tipo y factores asociados a hiponatremia en pacientes ambulatorios con insuficiencia hepática crónica.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
Maestra en ciencias
Presenta:

Marlene Guadalupe López Sánchez

Tutor:

Dr. Segundo Morán Villota
Laboratorio de Investigación en Gastro-Hepatología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Miembros del comité tutor:

Dra. Nayeli Xochiquétzal Ortiz Olvera
Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dra. María Ximena Duque López
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Dra. Jenny Vilchis Gil
Departamento de Investigación en Salud Comunitaria, Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Ciudad de México, octubre 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Resumen	1
1. Introducción	2
1.1. Cirrosis hepática	2
1.1.1 Fase compensada y descompensada de la enfermedad hepática crónica ...	2
1.1.2 Índices Child-Pugh / MELD score	3
1.1.3 Epidemiología	4
1.2 Hiponatremia en la cirrosis hepática.....	5
1.2.1 Fisiopatología de la hiponatremia hipervolémica	6
1.2.1.1 Hipertensión portal.....	6
1.2.1.2 Vasodilatación arterial	6
1.2.1.3 Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y Sistema Nervioso Simpático.....	6
1.2.1.4 Retención renal de sodio y agua.....	8
1.2.1.5 Hipoalbuminemia	8
1.2.2 Clasificación de la hiponatremia	9
1.2.3 Tratamiento	10
1.2.3.1 Hiponatremia hipervolémica	10
1.2.3.2 Hiponatremia hipovolémica.....	10
1.2.3.3 Hiponatremia euvolémica	10
1.3 Antecedentes asociados a hiponatremia en la cirrosis hepática.....	10
1.3.1 Dieta baja en sodio y tratamiento diurético	10
1.3.2 Etiología de la cirrosis	11
1.3.3 Otros factores asociados a hiponatremia	11
1.4 Cumplimiento del tratamiento médico-nutricional	11
1.5 Resistencia al tratamiento	11
2. Planteamiento del problema	13

3. Justificación.....	13
3.1 Búsqueda sistemática	13
3.1.1 Prevalencia de hiponatremia en cirrosis	13
3.1.2 Hiponatremia en pacientes ambulatorios con cirrosis	13
3.1.3 Hiponatremia hipervolémica en pacientes con cirrosis.....	14
3.1.4 Hiponatremia euvolémica en pacientes con cirrosis.....	14
3.1.5 Hiponatremia hipovolémica en pacientes con cirrosis.....	14
3.1.6 Factores de riesgo de hiponatremia en pacientes con cirrosis.....	14
4. Objetivos	15
5. Preguntas de investigación	15
6. Hipotesis	15
7. Metodología.....	16
7.1 Diseño de estudio	16
7.2 Población de estudio.....	16
7.3 Tamaño de muestra	16
7.4 Descripción general del estudio	18
7.4.1 Criterios de selección	18
7.4.2 Criterios de exclusión	18
7.4.3 Criterios de eliminación	19
8. Variables.....	20
8.1 Variable dependiente	20
8.2 Variables secundarias	21
8.3 Variables independientes	24
8.4 Variables compuestas e índices de transición.....	29
8.4.1 Índices de transición	29
8.4.2 Estimación de variables.....	31

8.4.3 Compresión de variables	33
8.4.4 Compresión de categorías entre variables.....	35
8.4.5 Reducción de variables	37
9. Análisis estadístico	38
9.1 Pruebas de normalidad	38
9.2 Análisis univariado	38
9.3 Análisis bivariado	38
9.4 Análisis multivariable.....	38
9.4.1 Estimación de variables.....	38
9.4.2 Reducción de variables	38
9.4.3 Descripción del análisis de consolidación conjuntiva	39
9.4.4 Predicción de factores asociados a la incidencia de hiponatremia hipervolémica	41
9.5 Colinealidad inefectiva	42
10. Consideraciones éticas	42
11. Resultados	43
11.1 Prevalencia de hiponatremia	43
11.2 Diferencias o similitudes en el ensamble de la cohorte	44
11.3 Análisis bivariado de los factores asociados a hiponatremia	46
11.3.1 Diferencia entre gradientes.....	47
11.3.2 Análisis bivariado con valores perdidos	47
11.4 Análisis multivariable de los factores asociados a hiponatremia.....	50
11.4.1 Modelo multivariable propuesto <i>a-priori</i> : regresión logística.....	50
11.4.2 Consolidación conjuntiva: Variables con mayor diferencia en el efecto gradiente	53
11.4.3 Regresión logística: Índices	56
11.4.4 Consolidación conjuntiva: Uso de diuréticos	58

12. Discusión.....	62
13. Conclusiones	67
14. Referencias bibliográficas	68
15. Anexos.....	73

Índice de Cuadros

Cuadro 1. Características de clasificación del índice Child-Pugh	3
Cuadro 2. Etiología de la cirrosis hepática en México	4
Cuadro 3. Prevalencia de hiponatremia en cirrosis	5
Cuadro 4. Factores osmóticos y no osmóticos que influyen en los niveles plasmáticos de la hormona antidiurética.....	7
Cuadro 5. Características y causas asociadas al tipo de hiponatremia	9
Cuadro 6. Variables propuestas <i>a-priori</i>	17
Cuadro 7. Valores asignados a las características de cambio de retención hídrica	31
Cuadro 8. Puntaje dimensional proveniente de la sumatoria en el cambio ascitis-edema	31
Cuadro 9. Unión de categorías clínicamente similares del cambio ascitis-edema	32
Cuadro 10. Unión de categorías en el modelaje del cambio ascitis-edema	32
Cuadro 11. Valores asignados a cada complicación de la cirrosis.....	33
Cuadro 12. Sumatoria y recodificación de resultados provenientes del puntaje asignado a las complicaciones ascitis y EHC	33
Cuadro 13. Unión de las categorías clínicamente similares de las complicaciones por fase.....	34
Tabla 1. Características de los pacientes al ensamble de la cohorte	45
Tabla 2. Variables basales asociadas al desarrollo de hiponatremia hipervolémica	48
Tabla 3. Variables de transición asociadas a hiponatremia hipervolémica.....	49
Tabla 4. Motivos de hospitalización entre consultas	49
Tabla 5. Variables del estado basal asociadas al desarrollo de hiponatremia hipervolémica	52
Tabla 6. Índices asociados al desarrollo de hiponatremia hipervolémica	61

Índice de Figuras

Figura 1. Riesgo anual de transición entre estadios de la cirrosis hepática.....	3
Figura 2. Efectos compensadores de la vasodilatación arterial entre fases de la cirrosis.....	8
Figura 3. Prevalencia de hiponatremia en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática de acuerdo con el tipo de hiponatremia presente.....	43

Índice de Anexos

15.1 Revisión sistemática.....	78
15.2 Hoja de recolección de datos.....	79
15.3 Diagrama de inclusión.....	81
15.4 Índices: Reducción de variables.....	82
15.5 Consolidación conjunta: Reducción de variables.....	86
15.6 Modelo arquitectónico.....	91
15.7 Análisis bivariado con variables sin compresión entre categorías, variables componentes, y modificadas en el punto de corte	92
15.8 Análisis bivariado con valores “Missing”	93
15.9 Análisis multivariable: Modelaje con variables propuestas <i>a-priori</i>	94
15.10 Consolidación conjunta: Variable por variable.....	99
15.10 Índices asociados al desarrollo de hiponatremia hipervolémica	139

RESUMEN

Introducción: En pacientes con insuficiencia hepática crónica, el deterioro de la función hepática se puede acompañar de hiponatremia. La disminución en la concentración de sodio se asocia al deterioro cognitivo, a alteraciones en la calidad de vida de los pacientes, y a una mayor mortalidad antes o después del trasplante de hígado. Aunque existen estudios respecto a la frecuencia con que ocurre, es aún escasa la información respecto al tipo de hiponatremia que se presenta en pacientes ambulatorios.

Objetivo: Conocer la prevalencia de hiponatremia, el tipo y los factores asociados a la incidencia de hiponatremia hipervolémica en pacientes ambulatorios con insuficiencia hepática crónica.

Diseño del estudio: Transversal anidado en una cohorte.

Metodología: A través de una encuesta transversal, se seleccionaron 596 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que acudieron al Departamento de Gastroenterología, del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018. Se calculó la prevalencia tomando como referencia concentración de sodio menor a 135 mEq/L. Del expediente clínico, se obtuvieron los datos clínicos, bioquímicos y de gabinete de cada paciente y de forma retrolectiva se seleccionaron pacientes sin hiponatremia para el análisis de predicción (incidencia) de hiponatremia hipervolémica.

Resultados: La frecuencia de hiponatremia fue de 14.03% [hipervolémica 49/498 (9.83%), hipovolémica (12/498, 2.40%), y euvolémica (9/498 1.80%)]. Las variables que se asociaron, con mayor diferencia en el gradiente de impacto en la incidencia de hiponatremia fueron la fase de compensación de la cirrosis, RR 9.31 (I.C. 95% 3.92-22.10, $p < 0.001$), y alteraciones evaluadas por la clasificación MELD, RR 7.44 (I.C. 95% 2.18-25.35, $p < 0.001$). En el análisis multivariado, se confirmó su tendencia en el impacto.

Conclusiones: La hiponatremia en pacientes ambulatorios es frecuente y la incidencia de la hiponatremia hipervolémica está asociada mayor deterioro de la reserva hepática y a la descompensación.

1. Introducción

1.1. Cirrosis hepática

La cirrosis hepática (CH) representa la fase final de la evolución de las enfermedades hepáticas crónicas; ¹ caracterizada por un cambio en la arquitectura normal del hígado debido a la presencia de fibrosis y nódulos de regeneración.^{2,3}

En la historia natural de la CH se identifican, una fase asintomática —fase compensada— seguida por una fase rápidamente progresiva caracterizada por el desarrollo de complicaciones —fase descompensada—^{1,4} asociadas a la presencia de hipertensión portal. Esta clasificación es simple y reproducible para identificar a pacientes de tipo similar en diferentes estadios de la enfermedad, así como para predecir la probable supervivencia.

1.1.1 Fase compensada y descompensada de la enfermedad hepática crónica

La fase compensada, se caracteriza clínicamente por la ausencia de ascitis, ictericia, encefalopatía o sangrado variceal.⁴ El aumento en la presión portal, resulta en el desarrollo de estas complicaciones,^{1,2,4} cuya aparición marca la transición a la fase descompensada.

La tasa de transición de la fase compensada a la descompensada es de 5-7% al año, y una media de supervivencia mayor a 12 años; mientras en el curso de la fase descompensada ésta es menor a 2 años.^{1,4}

De acuerdo con la complicación que aparezca en la CH, se pueden identificar 4 estadios divididos dentro de las fases compensada y descompensada (**Figura 1**):¹

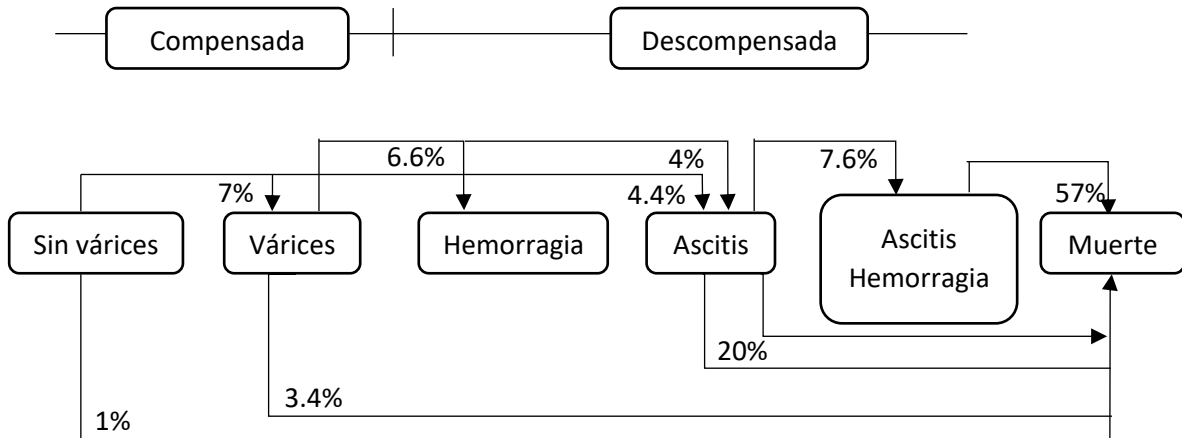
Estadio I: Caracterizado por la ausencia de varices esofágicas y ascitis.

Estadio II: Se caracteriza por la presencia de varices esofágicas sin ascitis y sin sangrado.

Estadio III: Caracterizado por la presencia de ascitis con o sin varices esofágicas en pacientes que jamás han sangrado.

Estadio IV: Se caracteriza por sangrado gastrointestinal con o sin ascitis.

Figura 1. Riesgo anual de transición entre estadios de la cirrosis hepática.



1.1.2 Índices Child-Pugh / MELD score

Existen otras herramientas de utilidad en la práctica clínica para establecer la gravedad de la enfermedad hepática y el pronóstico de supervivencia de los pacientes con cirrosis.⁵

El índice de Child-Pugh (**Cuadro 1**), evalúa cinco indicadores; la presencia y grado de encefalopatía, el tiempo de protrombina o INR (del inglés Intenational Normalized Ratio), la concentración de albumina, bilirrubina, además de la presencia y grado de ascitis.^{2,5}

Cuadro 1. Características de clasificación del Índice Child-Pugh.

Puntaje	1	2	3
Encefalopatía (grado)	Ninguno	1-2 Leve	3-4 Moderada
Ascitis	Ninguna	(Controlada con diuréticos)	(A pesar de tratamiento diurético)
Tiempo de Protrombina (segundos)	<4	4-6	>6
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Albumina (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8 >3
Bilirrubina (mg/dL)	≤2	2-3	

Cada puntaje representa a un valor de cada parámetro, y en base al puntaje total, correspondiente a la suma de cada valor de cada parámetro, se obtienen tres clasificaciones: **Child-Pugh A** (5-6 puntos); **Child-Pugh B** (7-9 puntos); **Child-Pugh C** (10-15 puntos).

Del mismo modo, el MELD score (del inglés ModelEnd-StageLiverDisease) consiste en la evaluación en conjunto de la creatinina, bilirrubina en suero, e INR para el tiempo de protrombina.⁶

$$\text{MELD} = 9.57 \times \text{Log}_e \text{Creatinina mg/dL} + 3.78 \times \text{Log}_e \text{Bilirrubina mg/dL} + 11.20 \times \text{Log}_e \text{INR} + 6.43$$

Posteriormente se agregó la variable —sodio en suero— al modelo, para mejorar la precisión de este.^{5,7}

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} - \text{Na} - (0.025 \times \text{MELD} \times 140 - \text{Na}) + 140$$

1.1.3 Epidemiología

En México, de acuerdo con el último informe de la secretaria de salud, publicado en el año 2016, las enfermedades del hígado se ubicaban como la quinta causa de muerte en la población adulta; con predominio en hombres.⁸ Se estima que al año 2015, había alrededor de 1,327,874 casos de cirrosis en personas mayores de 25 años, y aumentará a 1,460,584 para el año 2020.⁹ Además, de acuerdo a reportes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), los costos asociados a la cirrosis hepática para cada paciente, durante todo el tiempo que cursan con la enfermedad es de \$65,520. 00 dólares americanos.¹⁰

Entre las causas más comunes de cirrosis en México, se encuentran el consumo de alcohol y la hepatitis crónica por virus C (**Cuadro 2**).¹¹

Cuadro 2. Etiología de la cirrosis hepática en México.

Causas más comunes	Prevalencia
Alcohol	39.5 %
Hepatitis crónica por virus C	36.6%
Cirrosis criptogénica	10.4%
Cirrosis biliar primaria	5.7%
Hepatitis crónica por virus B	5%
Otras causas:	2.8%

Las tasas anuales de descompensación de acuerdo con la etiología de la cirrosis son, 4% en cirrosis por hepatitis por virus C (HVC), 10% en hepatitis por virus B (HVB), y 2-7% por hepatocarcinoma (HCC).¹²

1.2 Hiponatremia en la cirrosis hepática

Se refiere como hiponatremia, a la concentración de sodio en suero menor a 135 mEq/L.¹³ Sin embargo, arbitrariamente se ha sugerido un valor inferior a 130mEq/L para el diagnóstico en pacientes con CH.^{14,15}

La prevalencia de hiponatremia reportada es muy variable, dependiendo del valor de referencia utilizado (**Cuadro 3**) y de la población que se incluye en el estudio.

Cuadro 3. Prevalencia de hiponatremia en cirrosis.

Sodio sérico (mEq/L)	Prevalencia (%)
< 135	44, ^{13,16} 31, ^{17,18}
<130	14, ¹⁶ 11, ¹⁷ 27 ¹³
<125	5, ¹⁶ 2.5, ¹⁸
<120	1, ¹⁶

Ruff y cols,¹⁹ reportaron que todos los pacientes con hiponatremia presentaban concomitantemente ascitis. Mientras, la prevalencia de hiponatremia en ascitis fue de 34%.

Aunque en CH, comúnmente se utilizan valores menores a 130 mEq/L para identificar la presencia de hiponatremia —y se recomienda la corrección de ésta a partir de valores menores a 120 mEq/L—¹⁴ se ha observado que en aquellos pacientes con sodio en suero entre de 130-135 mEq/L, existe una asociación con la presencia complicaciones, como encefalopatía hepática (EH), además de mostrar una menor respuesta al tratamiento para ascitis y menor supervivencia, respecto a aquellos sin hiponatremia.^{16,17,20}

Quienes tienen valores menores a 130 mEq/L, experimentan con mayor frecuencia encefalopatía hepática y desórdenes neurológicos, síndrome hepatorenal (SHR), peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y sangrado; además de una mayor frecuencia de ascitis refractaria y, por lo tanto, mayor requerimiento de paracentesis en menores intervalos de tiempo, menor supervivencia y disminución en la calidad de vida, comparados con aquellos con valores mayores de sodio.^{7, 13, 16, 17,20-23}

En general, la presencia de hiponatremia se asocia a aumento en la morbilidad y mortalidad en CH, antes y después del trasplante.¹⁶ Se estima que por cada unidad de sodio que disminuya a partir de una concentración en suero de 135 mEq/L, hay un aumento en el riesgo de muerte del 12%.¹⁶

1.2.1 Fisiopatología de la hiponatremia hipervolémica

En la cirrosis, su aparición se asocia principalmente con la presencia de ascitis, y ésta a su vez a la presencia de hipertensión portal debido al avance de la enfermedad.¹⁴ Aunque se han propuesto diversos mecanismos involucrados en la formación de ascitis, la teoría más aceptada es la que propone como causa de la ascitis a la vasodilatación arterial. De acuerdo con esta, en el desarrollo de ascitis influyen tres factores importantes: la hipertensión portal (HTP), la vasodilatación arterial y la activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y nervioso simpático (SNS).

1.2.1.1 Hipertensión portal

La hipertensión portal es la consecuencia más importante de la cirrosis y se debe principalmente a dos factores; un factor mecánico que hace referencia al aumento de la resistencia intrahepática, conjuntamente a un aumento de flujo sanguíneo portal y hepático arterial, debido a la distorsión de arquitectura del hígado.^{3,24,25} El factor dinámico, corresponde a la activación de las células mesenquimales estrelladas hepáticas.²⁵ La contracción de estas células constituye un componente reversible a través de la regulación por óxido nítrico, que actúa como mediador de la vasodilatación esplácnica, induciendo relajación de células estrelladas y reducción de presión portal.²⁵

1.2.1.2 Vasodilatación arterial

Según la teoría de la vasodilatación arterial, el paciente con cirrosis se encuentra en un estado de vasodilatación permanente, ligado a la síntesis de óxido nítrico, secundario a la hipertensión portal. Este estado de vasodilatación se traduce en **disminución del volumen arterial efectivo circulante (VAEC)**, lo que provoca la activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y el Sistema Nervioso Simpático.

1.2.1.3 Activación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y Sistema Nervioso Simpático

La Hormona Antidiurética (ADH), es la principal hormona implicada en la regulación del balance hídrico en pacientes con cirrosis, el nivel plasmático elevado de ADH se debe a factores osmóticos y no osmóticos (**Cuadro 4**).²⁶

Cuadro 4. Factores osmóticos y no osmóticos que influyen en los niveles plasmáticos de la hormona antidiurética

Factor osmótico:

Hipoosmolaridad

Factores no osmóticos:

Disminución del volumen arterial efectivo circulante

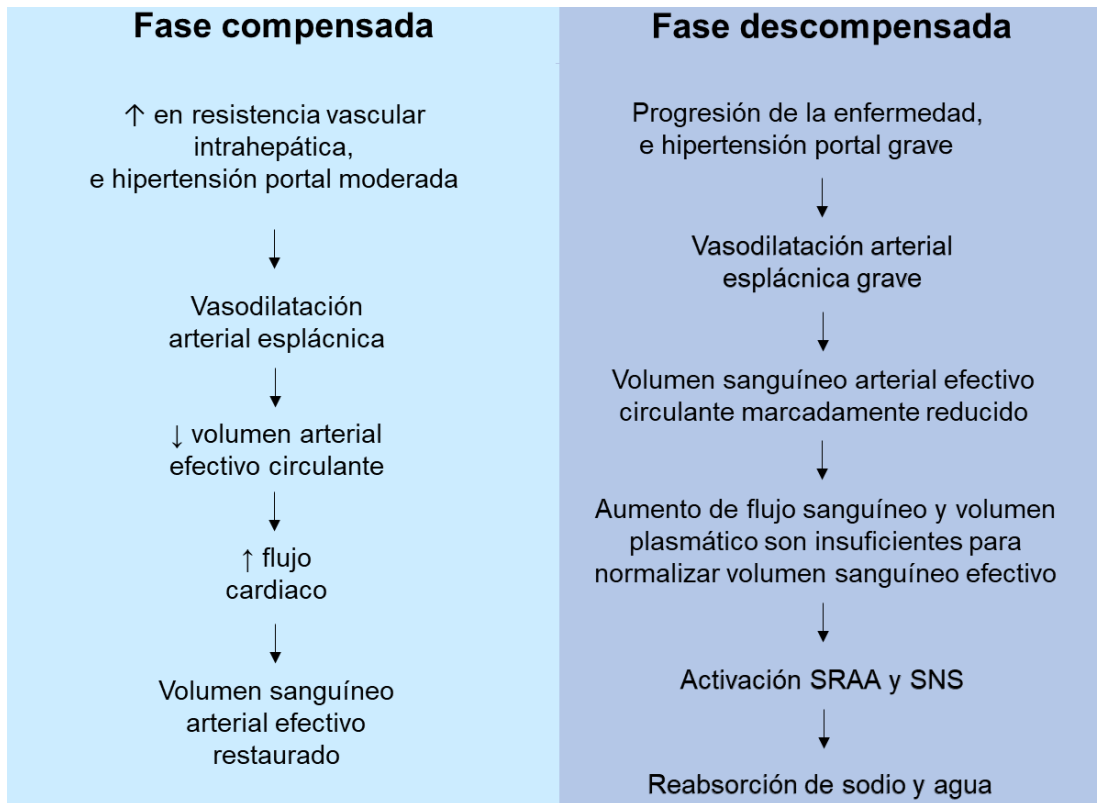
Disminución de la presión arterial

La unión de ADH a receptores específicos V_2 localizados en el túbulo renal colector resulta en mayor reabsorción de agua.⁷ Mientras tanto, en las glándulas suprarrenales, se produce aldosterona, que incrementa la reabsorción de sodio.^{7,8}

El resultado de la activación de ambos sistemas es un aumento en la reabsorción de sodio y agua a nivel renal, por acción directa de la hormona antidiurética y aldosterona.^{24,25,27,28}

En las etapas tempranas de la cirrosis hepática, cuando la hipertensión portal es moderada, un aumento en el flujo cardiaco compensa la reducción modesta en la resistencia vascular sistémica, lo que permite permanecer dentro de límites normales a la presión arterial y al volumen sanguíneo efectivo.²⁷ Mientras en etapas avanzadas de la cirrosis, la resistencia vascular sistémica está reducida, por lo que el incremento adicional de flujo cardiaco no puede compensar, llevando a disminución del VAEC.²⁷ Ésta hipovolemia efectiva y la presión arterial deben mantenerse a través de sistemas vasoconstrictores como, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y —en etapas más avanzadas— con la hipersecreción no osmótica de la hormona antidiurética. Estos mecanismos compensatorios, tienen importantes efectos en la función renal, particularmente en la retención de sodio y agua libre, que podrían eventualmente llevar a la formación de edema ascitis, hiponatremia y deterioro de la función renal (**Figura 2**).^{25,27-29}

Figura 2. Efectos compensadores de la vasodilatación arterial entre fases de la cirrosis.



1.2.1.4 Retención renal de sodio y agua

En individuos sanos, la excreción de sodio y agua es proporcional a la ingesta. Sin embargo, en ciertas patologías incluidas las del hígado, al haber percepción de hipovolemia, se produce una activación excesiva del sistema renina angiotensina aldosterona.

Los factores implicados en la regulación de la homeostasis hidroelectrolítica se encuentran las prostaglandinas renales y los péptidos natriuréticos, los cuales poseen propiedades natriuréticas, vasodilatadoras y de inhibición simpática (renina, aldosterona y posiblemente ADH).²⁵ La secreción y unión de ADH a los Receptores V₂ resulta en una mayor reabsorción de agua, la cual es proporcionalmente mayor a la reabsorción del sodio, y es así como se produce hiponatremia hipervolémica.³⁰

1.2.1.5 Hipoalbuminemia

La acumulación extravascular de líquidos depende del balance entre las presiones hidrostática y coloidosmótica de los espacios intravascular y extravascular. En fases avanzadas, la

formación de ascitis, la hipoalbuminemia adquiere favorece la disminución de la presión coloidosmótica intravascular. Los sinusoides hepáticos tienen un endotelio permeable a la albúmina, por lo que carecen de presión coloidosmótica. Por ello la presión hidrostática regula la entrada y salida de líquidos. Posterior a la retención de agua y sodio, y dado que existe un aumento en la presión hidrostática sinusoidal debido a la entrada masiva de sangre a alta presión hay extravasación de sodio y agua retenidos por el riñón hacia la cavidad peritoneal, formando ascitis.³¹

1.2.2 Clasificación de la hiponatremia

En CH, se identifican principalmente dos tipos de hiponatremia (**Cuadro 5**).^{14,32}

Cuadro 5. Características y causas asociadas al tipo de hiponatremia.

Tipo de hiponatremia	Características	Causa
Hiponatremia hipervolémica (dilucional):	El volumen plasmático está aumentado, aunque debido a la vasodilatación arterial se percibe disminuido (Disminución del volumen arterial efectivo circulante).	Incapacidad renal de eliminar agua libre de solutos.
Hiponatremia hipovolémica:	La baja concentración de sodio en suero se asocia al aumento del volumen plasmático. Se asocia a la pérdida de fluido extracelular. Hay ausencia de edema o ascitis. Presenta síntomas de deshidratación, fallo renal y prerrenal.	Uso de diuréticos, pérdidas gastrointestinales (vómito, diarrea).
Hiponatremia euvolémica:	Ausencia de signos de hipovolemia o hipervolemia.	Incapacidad renal de eliminar agua libre, incapacidad de dilución distal, aumento en reabsorción proximal, consumo excesivo de agua.

1.2.3 Tratamiento

El tratamiento depende del tipo de hiponatremia que se presente.

1.2.3.1 Hiponatremia hipervolémica

En caso de hiponatremia hipervolémica o dilucional, se restringe la ingesta de líquidos. La reposición lenta de sodio se recomienda únicamente en pacientes con sodio sérico menor a 120 mEq/L, o ante la presencia de síntomas neurológicos.¹³

1.2.3.2 Hiponatremia hipovolémica

En la hiponatremia hipovolémica, se busca la reposición de líquidos para restaurar el volumen circulatorio, además de identificar y tratar la causa precipitante de la hiponatremia.¹³

1.2.3.3 Hiponatremia euvolémica

En personas sin enfermedades del hígado se ha propuesto restringir líquidos en presencia de hiponatremia euvolémica, aunque la mayoría no responde a la restricción, por ello se ha planteado el uso de vaptanos en esta población, aunque como efecto adverso a largo plazo puede causar daño hepático.³³ De igual forma, se ha sugerido el uso de furosemida y una dieta alta en sodio como tratamiento, aunque se desconoce la eficacia en personas con y sin enfermedad hepática.³⁴ En pacientes con cirrosis hepática no se ha evaluado un tratamiento específico para la resolución de la hiponatremia euvolémica.

1.3 Antecedentes asociados a hiponatremia en la cirrosis hepática

1.3.1 Dieta baja en sodio y tratamiento diurético

En los estudios con el tratamiento estándar para el tratamiento de la ascitis en pacientes con insuficiencia hepática crónica, se ha observado una tendencia al desarrollo de hiponatremia hipovolémica paralela al cumplimiento del régimen de tratamiento.³⁵⁻³⁸

1.3.2 Etiología de la cirrosis

Aunque la etiología de la insuficiencia hepática crónica no parece predecir la presencia de hiponatremia, en aquellos pacientes con cirrosis por excesivo consumo de alcohol el primer episodio de ascitis suele presentarse antes que los de otra etiología, por lo que la descompensación hepática sucede antes en la historia natural de la enfermedad.³⁹

1.3.3 Otros factores asociados a hiponatremia

De forma individual se reportan variables ligadas a la presencia de hiponatremia, entre ellos, la edad mayor de 65 años en pacientes hospitalizados⁴⁰, y la presencia de complicaciones de la cirrosis, como la falla renal.^{41,42}

1.4 Cumplimiento del tratamiento médico-nutriológico

Los estudios en los que se evalúa el tratamiento diurético y dieta baja en sodio se han llevado a cabo por un corto periodo de tiempo en pacientes hospitalizados,³⁵⁻³⁸ lo que implica mayor vigilancia y por consiguiente mayor apego al tratamiento por parte de los pacientes. Actualmente no existe una herramienta que permita medir el cumplimiento al tratamiento médico-nutriológico en pacientes con cirrosis y se ha planteado la posibilidad de evaluar la respuesta al tratamiento a través de la medición del sodio excretado en orina de 24 horas.

1.5 Resistencia al tratamiento

Se ha sugerido que el 90% de los pacientes con ascitis responde al tratamiento con diuréticos y restricción dietética de sodio, mientras un 10% es resistente a éste.³⁶

Para establecer una respuesta positiva al tratamiento se ha propuesto utilizar un valor estándar de al menos 78 mEq de sodio excretados por día, pues la restricción dietética de sodio dictaminada por los consensos internacionales es de 88 mEq/día, tras la evaluación del comportamiento en la excreción de sodio en pacientes con cirrosis, se considera que 10 mEq/día de sodio se pierden por otras vías, como, sudor, heces, y saliva; por el contrario, valores menores a 78 mEq/día representan resistencia al tratamiento con una ingesta de 88 mEq/día de sodio dietario.⁴³⁻⁴⁸

Aquellos pacientes con dosis altas de diuréticos además del cumplir con la dieta hiposódica, que excreten menos de la cantidad que se consume de sodio en un día, podrían ser considerados como pacientes resistentes al tratamiento, y se podría pensar en que la ascitis que presentan es del tipo complicado.⁴³⁻⁴⁹

2. Planteamiento del problema

La información respecto a la frecuencia y al tipo de hiponatremia que se presenta en los pacientes ambulatorios con cirrosis, es aún escasa. Además, la identificación de los factores asociados a la incidencia de hiponatremia hipervolémica, probablemente permitirán establecer estrategias de tratamiento para mejorar en el pronóstico de los pacientes con cirrosis.

3. Justificación

Se estima que actualmente existen entre 1,327,874 y 1,460,584 casos de cirrosis en México en personas mayores de 25 años. La hiponatremia en pacientes con CH, definida como la presencia de sodio en suero de 120-135 mEq/L, se puede presentar entre el 1-44% de la población. La hiponatremia hipervolémica se presenta tras la aparición de ascitis, cuyo tratamiento consiste en indicación de diuréticos y restricción dietética de sodio.

En México, los costos asociados a la cirrosis hepática para cada paciente, considerando un tiempo promedio de 17 años en el que cada individuo curse con la enfermedad; se calcula en \$65 520. 00 dólares americanos, de acuerdo con los reportes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). En Estados Unidos, los costos directos asociados a hiponatremia en pacientes con CH anuales se estiman entre 1.6 y 3.6 billones de dólares.¹⁰

3.1 Búsqueda sistemática

A través del buscador PubMed, se intentó responder a la pregunta de investigación del presente proyecto (**Anexo 15.1**),

3.1.1 Prevalencia de hiponatremia en cirrosis

(("LiverCirrhosis"[Mesh]) AND "Hyponatremia"[Mesh]) AND "Prevalence"[Mesh]

En total, diez artículos se obtuvieron de la primera búsqueda, dos de ellos se relacionaban con el primer objetivo de la investigación, sin embargo, la población incluida no era exclusiva de pacientes con cirrosis.

3.1.2 Hiponatremia en pacientes ambulatorios con cirrosis

La búsqueda, **(("LiverCirrhosis"[Mesh]) AND "Hyponatremia"[Mesh]) AND "Outpatients"[Mesh]**, arrojó cero resultados.

3.1.3 Hiponatremia hipervolémica en pacientes con cirrosis

De la búsqueda, (**"LiverCirrhosis"[Mesh] AND "Hyponatremia"[Mesh] AND hypervolemic[AllFields]**), se obtuvieron catorce resultados: dos de ellos, se mencionaron en el apéndice 3.1.1; nueve de los artículos se relacionaban al uso de vaptanos para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica o ascitis; dos eran revisiones narrativas sobre hiponatremia; un resultado correspondía a una recomendación para el tratamiento. En total, siete artículos se encontraron de la búsqueda anterior.

3.1.4 Hiponatremia euvolémica en pacientes con cirrosis

La búsqueda (**"LiverCirrhosis"[Mesh] AND "Hyponatremia"[Mesh] AND euvolemic[AllFields]**), mostró ocho resultados, los cuales, siete se mencionaron en el apéndice previo, el artículo extra se encontraba disponible en polaco.

3.1.5 Hiponatremia hipovolémica en pacientes con cirrosis

La búsqueda, (**"LiverCirrhosis"[Mesh] AND "Hyponatremia"[Mesh] AND ("hypovolaemia"[AllFields] OR "hypovolemia"[MeSHTerms] OR "hypovolemia"[AllFields])**), mostró nueve resultados, de los cuales, seis no se presentaron en las búsquedas anteriores, tres se relacionaban al tratamiento de la hiponatremia, uno era una revisión que tomaba a la hiponatremia como factor de riesgo para el desarrollo de síndrome hepatorenal, uno estaba en polaco y uno solo contenía el resumen.

3.1.6 Factores de riesgo de hiponatremia en pacientes con cirrosis

La búsqueda, (**("LiverCirrhosis"[Mesh] AND "Hyponatremia"[Mesh] AND "RiskFactors"[Mesh])**), mostró 28 resultados, de los cuales tres ya se habían mencionado antes en las búsquedas previas, el resto de 25 artículos hacían referencia a la fisiopatología de la ascitis e hiponatremia hipervolémica en cirrosis. Sin embargo, no menciona los factores de riesgo. Aunque la aparición de hiponatremia se explicaría con la progresión de la patología hepática, se desconoce la probabilidad de desarrollo de acuerdo con las características propias de la enfermedad.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Conocer la prevalencia y el tipo de hiponatremia en pacientes con insuficiencia hepática crónica.

4.2 Objetivos específicos

- Estimar la prevalencia de hiponatremia de acuerdo con el tipo, utilizando diferentes puntos de corte, en pacientes ambulatorios con insuficiencia hepática crónica.
- Describir las características clínicas y demográficas de los participantes.
- Conocer los factores que se asocian con la incidencia de hiponatremia hipervolémica.

5. Preguntas de investigación

- ¿Cuál es la prevalencia y el tipo de hiponatremia en pacientes ambulatorios con insuficiencia hepática crónica?
- ¿Qué factores se asocian a la incidencia de hiponatremia en pacientes ambulatorios con insuficiencia hepática crónica?

6. Hipótesis

- La prevalencia de hiponatremia es al menos de 31%.
- El tipo de hiponatremia que se presenta es predominantemente hipervolémica.
- La presencia de hiponatremia hipervolémica se asocia a variables indicadoras de resistencia al tratamiento médico.

7. Metodología

7.1 Diseño de estudio

Transversal anidado en una cohorte

7.2 Población de estudio

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, asistentes al servicio de gastroenterología del hospital de especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2018, con seguimiento mínimo de 1 año. Los datos clínicos y bioquímicos fueron obtenidos de los expedientes clínicos de los participantes (**Anexo 15.2**).

7.3 Tamaño de muestra

En estudios previos se han reportado prevalencias para la hiponatremia de 31 y 44% tomando como referencia una concentración de sodio en suero < 135 mEq/L. El tamaño de muestra se calculó considerando una población de 619 pacientes con cirrosis de los cuáles se tuvo registro. Se estableció una estimación con una confianza de (1- α) del 95 % y una precisión del 5 %. A través de las siguientes ecuaciones para muestras finitas:⁵⁰

$$n = \frac{N p q}{(N - 1) D + p q} D = \frac{B^2}{4}$$

Donde:

n= tamaño de muestra.

N= Total poblacional

p= proporción de interés (31.0%)

q= 1-p

B= precisión del 5%.

$$D = \frac{0.05^2}{4} = 0.000625$$

$$n = \frac{(619) (0.31) (0.69)}{(619-1) (0.000625) + (0.31) (0.69)} = \frac{132.40}{0.60015} = 220.6115$$

Para mantener la estabilidad de los datos durante el análisis multivariable, el cálculo de tamaño de muestra se realizó en base al evento de interés por variable que se planeó inicialmente incluir en el modelo.⁵¹

$$n = 10 * (k + 1)$$

Donde:

k= número de variables incluidas en el modelo (**Cuadro 6**).

Cuadro 6. Variables propuestas a-priori.

Variables del modelo	
1.	Edad
2.	Sexo
3.	Etiología de la cirrosis
4.	Child / MELD / Fase de compensación hepática
5.	Creatinina sérica

Por lo que se estableció:

$$n = 10 * (5 + 1)$$

$$n = 60$$

En el menor de los grupos, debía haber al menos 60 participantes.

7.4 Descripción general del estudio

El estudio partió de una encuesta transversal (t_1) en la que se evaluó la presencia de hiponatremia de acuerdo con el tipo (hipovolémica, euvolémica, o hipervolémica) en 596 pacientes ambulatorios con cirrosis hepática de acuerdo con los criterios de selección descritos en el apéndice 7.4.1.

Posteriormente, para conocer los factores asociados a la incidencia de hiponatremia hipervolémica se recreó retroactivamente una cohorte, utilizando como estado basal (t_0 , ensamble de la cohorte) la visita ambulatoria previa, a la encuesta transversal (t_1). En el t_0 , se establecieron los criterios de exclusión descritos en el apéndice 7.4.2 y eliminación (apéndice 7.4.3) (**Anexo 15.3**).

7.4.1 Criterios de selección

- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología.
- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.

7.4.2 Criterios de exclusión

Se excluyó del análisis que tenía por objetivo encontrar los factores asociados a hiponatremia en pacientes con insuficiencia hepática crónica a aquellos que en el ensamble de la cohorte (t_0) tenían las siguientes características.

- Pacientes con hiponatremia hipervolémica (casos prevalentes).
- Pacientes con Insuficiencia renal crónica.
- Pacientes con Creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL.
- Pacientes sin desordenes electrolíticos.
- Pacientes con Hemorragia gastrointestinal activa.
- Diagnóstico de hepatocarcinoma.
- Pacientes con procesos infecciosos agudos.

- Post-trasplante hepático.
- Insuficiencia cardíaca.
- Pacientes con laboratorios que no correspondieran a la fecha de la consulta.

7.4.3 Criterios de eliminación

Del análisis estadístico que buscaba asociar características al desarrollo de hiponatremia hipervolémica, se eliminó a:

- Pacientes con estudios de laboratorio incompletos en los que el diagnóstico de hiponatremia durante la encuesta transversal(t_1) no fue posible.
- Pacientes con pseudo-hiponatremia (osmolaridad plasmática ≥ 285 mOsm/L).
- Pacientes con hiponatremia hipovolémica y euvolémica.

8. Variables

8.1 Variable dependiente

8.1.1 Hiponatremia

Definición conceptual: Disminución de la concentración de sodio con respecto los valores de referencia.

Definición operacional: Presencia de niveles de sodio sérico <135 mEq/L.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Positivo, negativo

8.1.2 Hiponatremia hipervolémica

Definición conceptual: Disminución de la concentración de sodio con respecto los valores de referencia, en presencia de retención hídrica.

Definición operacional: Presencia de niveles de sodio sérico <135 mEq/L, concomitante a ascitis o edema.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Positivo, negativo

8.2 Variables secundarias

8.2.1 Tipo de hiponatremia

Definición conceptual: Diagnóstico de hiponatremia en presencia de alguna característica adicional asociada a ésta.

Definición operacional: Hiponatremia en presencia de alteración en los valores de nitrógeno ureico en sangre, ácido úrico, o glucosa en conjunto con ascitis y/o edema.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal politómica

Unidad de medición: Hipovolémica, euvolémica, hipervolémica, pseudo-hiponatremia.

8.2.2 Diabetes mellitus

Definición conceptual: Grupo de enfermedades caracterizado por un metabolismo anormal de la glucosa.

Definición operacional: Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

8.2.3 Hipotiroidismo

Definición conceptual: Trastorno endócrino resultante de una disminución en la actividad de la glándula tiroides.

Definición operacional: Disminución de la t_4 sérica, con o sin aumento en la TSH.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

8.2.4 Furosemida

Definición conceptual: Diurético de asa, utilizado como primera línea de tratamiento de la ascitis en la enfermedad hepática crónica.

Definición operacional: Prescripción médica de diuréticos.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Positivo, negativo.

8.2.5 Espironolactona

Definición conceptual: Diurético ahorrador de potasio, utilizado como primera línea de tratamiento de la ascitis en la enfermedad hepática crónica.

Definición operacional: Prescripción médica de diuréticos.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Positivo, negativo.

8.2.6 Propranolol

Definición conceptual: Bloqueador betaadrenérgico utilizado para el tratamiento de la hipertensión portal, hipertensión arterial y migraña.

Definición operacional: Prescripción médica de beta-bloqueador.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Positivo, negativo

8.2.7 Lactulosa

Definición conceptual: Derivado sintético de la lactosa utilizado como laxante y coadyuvante de la restricción proteínica en el tratamiento y profilaxis de la encefalopatía hepática.

Definición operacional: Prescripción médica de lactulosa.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Positivo, negativo

8.2.8 Dieta hiposódica

Definición conceptual: Dieta con un contenido de sodio igual o menor al establecido por las guías.

Definición operacional: Indicación de una dieta restringida en sodio a cantidades iguales o menores a 88 mmol/día (88 mEq/día, 2.024 g/día, 5.140 g de sal de mesa/día)

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Positivo, negativo

8.2.9 Hospitalización entre consultas

Definición conceptual: Ingreso hospitalario dentro del tiempo transcurrido desde la visita previa a la actual.

Definición operacional: Hospitalización entre consultas.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

8.3 Variables independientes

8.3.1 Sexo

Definición conceptual: Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres.

Definición operacional: Definido como el rol social del hombre o de la mujer.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Hombre, mujer

8.3.2 Edad

Definición conceptual: Edad del individuo en función del tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Definición operacional: Años cumplidos al momento de estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Discreta

Unidad de medición: Años

8.3.3 Grupo de edad

Definición conceptual: Edad del individuo en función del tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Definición operacional: Años cumplidos al momento de estudio.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Igual o mayor a 65 años, menor a 65 años

8.3.4 Etiología

Definición conceptual: Causa conocida de la enfermedad hepática crónica.

Definición operacional: 1) Cirrosis hepática por virus B o C: Establecida a través de pruebas serológicas (presencia de anticuerpos para virus C y antígeno de superficie para virus B). 2) Cirrosis hepática criptogénica: Incluye a pacientes cuya causa de cirrosis no es identificada. 3) Colangitis Biliar Primaria: Establecida tras el aumento de concentraciones de anticuerpos antimitocondriales en suero, ecografía, hepatograma o biopsia hepática confirmatoria. 4) Cirrosis hepática por consumo excesivo de alcohol: Diagnóstico tras la

ingesta diaria de alcohol >80 g en hombres y >60 g en mujeres en un periodo de por lo menos 5 años y los resultados sean negativos para marcadores metabólicos, autoinmunes y virales. 5) Cirrosis hepática por hepatitis autoinmune: Establecida por medio de marcadores de autoinmunidad específicos (anticuerpos antinucleares, antimicrosomales de hígado y riñón o anticuerpos anti-músculo liso). 6) Otras causas: Se clasificará para los pacientes con colangitis biliar secundaria, síndrome de sobreposición entre colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune, atresia de vías biliares, coinfección VHC-CHB, fármacos, e hígado graso no alcohólico.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Virus C, cirrosis criptogénica, colangitis biliar primaria, alcohol, hepatitis autoinmune, virus B, otras causas

8.3.5 IMC ajustado para cirrosis

Definición conceptual: Peso en kilogramos entre la estatura en metros al cuadrado.

Definición operacional: Peso ajustado de acuerdo con el grado de ascitis y edema presente.⁵²

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal politómica

Unidad de medición: Bajo peso, peso normal, sobrepeso, obesidad

8.3.6 Índice Child-Pugh

Definición conceptual: Clasificación que identifica la capacidad de la función hepática.

Definición operacional: Puntaje que clasifica a una categoría correspondiente a la función hepática a partir de valores de INR, Bilirrubina total, albúmina sérica, grado de ascitis y encefalopatía hepática.²

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Ordinal

Unidad de medición: Child-Pugh A, Child-Pugh B, Child-Pugh C

8.3.7 MELD score

Definición conceptual: Puntaje que identifica la probabilidad de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática.⁵

Definición operacional: Puntaje que clasifica la gravedad de la función hepática a partir de valores de INR, bilirrubina total y creatinina sérica.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Discreta

Unidad de medición: Puntos

8.3.8 Fase de compensación

Definición conceptual: Estado de compensación o descompensación del paciente con insuficiencia hepática.

Definición operacional: Presencia o ausencia de complicaciones como, ascitis, ictericia, sangrado variceal, y/o encefalopatía hepática.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Compensado, descompensado

8.3.9 Creatinina sérica

Definición conceptual: Concentración de creatinina en sangre.

Definición operacional: Niveles de creatinina en plasma expresados en mg/dL.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: mg/dL

8.3.10 Creatinina elevada

Definición conceptual: Aumento en los niveles de creatinina sérica respecto del sexo.

Definición operacional: Niveles ≥ 1.1 md/dL y ≥ 1.3 mg/dl, para mujeres y hombres, respectivamente.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

8.3.11 Tiempo entre consultas

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde la visita previa a la actual

Definición operacional: Días transcurridos desde la visita previa.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala: Discreta

Unidad de medición: Días

8.3.12 Hipoalbuminemia

Definición conceptual: Niveles séricos disminuidos de albúmina en g/dL.

Definición operacional: Valores séricos de albúmina menores a 3.5 g/dL.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

8.3.13 Hiperbilirrubinemia:

Definición conceptual: Niveles séricos elevados de bilirrubina en mg/dL.

Definición operacional: Valores séricos de bilirrubina mayores a 1.1 mg/dL.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Presente, ausente

8.3.14 Edema

Definición conceptual: Retención hídrica en miembros inferiores o, retención generalizada.

Definición operacional: Retención hídrica de acuerdo con cuatro grados (Tobillo, rodilla, raíz de la pierna, anasarca).⁵³

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Ordinal

Unidad de medición: +/++++, ++/++++, +++/++++, ++++/++++

8.3.15 Grado de ascitis

Definición conceptual: Presencia o ausencia de retención de líquido en la cavidad peritoneal.

Definición operacional: Clasificación del grado de ascitis de acuerdo con las características clínicas y/o físicas.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Ordinal

Unidad de medición: Ausente, leve, moderada, grave

8.3.16 Sodio en orina

Definición conceptual: Concentración de sodio en la orina.

Definición operacional: Excreción de sodio en orina de 24 horas mayor o menor de 78 mEq/día.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal

Unidad de medición: Igual o mayor a 78 mEq/día o menor a 78 mEq/día.

8.3.17 Bilirrubina componente índice de Child-Pugh (diferente punto de corte)

Definición conceptual: Niveles séricos elevados de bilirrubina en mg/dL.

Definición operacional: Valores séricos de bilirrubina de acuerdo al índice de Child-Pugh.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Ordinal

Unidad de medición: <2, 2-3, >3

8.4 Variables compuestas e índices de transición

8.4.1 Índices de transición

8.4.1.1 Índice de cambio: ascitis

El cambio en los niveles de ascitis se calculó a partir del grado de ascitis en el estado basal y el grado presente en el momento de la encuesta transversal donde se evaluó la presencia o ausencia de hiponatremia. Donde por cada grado de ascitis se considera que el paciente ha ganado cierta cantidad de peso. Se ha propuesto que, en el grado leve de ascitis, hay una ganancia de 2.2 kg, mientras en los grados moderado y grave, la ganancia es de 6 kg y 14 kg, respectivamente.⁵² El cálculo se realiza en kilogramos, sin embargo, al no haber cantidad suficiente de pacientes con ganancia o pérdida para cada categoría de kilogramos, se agrupan en “sin cambio”, “pérdida” o “ganancia”.

Definición conceptual: Cambio en el grado de ascitis respecto al estado basal.

Definición operacional: Cambio en la ganancia o pérdida de peso por desarrollo, aumento o disminución del grado de ascitis.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal politómica

Unidad de medición: Sin cambio, disminución de ascitis, aumento de ascitis

8.4.1.2 Índice de cambio: edema

El edema se describe en grados de retención hídrica. A cada grado se ha propuesto un ganancia de peso diferente de acuerdo con su presencia y distribución; tobillo 1 Kg, rodilla 3.5 kg, raíz de la pierna 5.5 kg, anasarca 11 kg.⁵³ Aunque el cálculo se realiza en kilogramos de acuerdo con la ganancia o pérdida, se agrupan en las categorías “sin cambio”, “disminución”, o “aumento” debido a la nula cantidad de pacientes con pérdidas o ganancias extremas.

Definición conceptual: Cambio en el grado de edema respecto al estado basal.

Definición operacional: Cambio en la ganancia o pérdida de peso por desarrollo, aumento o disminución del grado de edema.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal politómica

Unidad de medición: Sin cambio, disminución de edema, aumento de edema

8.4.1.3 Índice de cambio: MELD

Definición conceptual: Cambio en el puntaje dimensional del MELD score en la encuesta transversal (apéndice 8.3.7) que identifica la probabilidad de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática, respecto al estado basal.

Definición operacional: Cambio en el puntaje que clasifica la gravedad de la función hepática a partir de valores de INR, bilirrubina total y creatinina sérica. El cambio se clasificó de acuerdo con la unión de los valores obtenidos de dividir el espectro de datos de la población en cuartiles, donde valores iguales o menores al segundo cuartil ($Q_2=0$) permanecieron en una categoría, y aquellos mayores se agruparon en una nueva.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: Q_1-Q_2 , Q_3-Q_4

8.4.1.4 Índice de cambio: Creatinina

Definición conceptual: Cambio en los niveles de creatinina sérica respecto al estado basal, independientemente del sexo.

Definición operacional: Cambio ≥ 0.3 md/dLo < 1.3 mg/dl respecto al estado basal.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: < 1.3 mg/dl, ≥ 0.3 md/dL

8.4.2 Estimación de variables

8.4.2.1 Índice de cambio Ascitis-Edema

A partir de las variables de cambio en la retención hídrica (8.4.1.1, 8.4.1.2), calculadas del momento de ensamble de la cohorte al momento de la evaluación sobre la presencia de hiponatremia, se creó una nueva variable que incluye la combinación de cambios de volumen de edema y ascitis.

Se realizó una regresión logística binaria para establecer que grados de cambio tenían un mayor impacto estadístico en el desarrollo de hiponatremia. La regresión incluía como factores independientes el cambio en volumen de edema (codificado 0= sin cambio, 1=disminución, 2= aumento, 3= valores perdidos), y el cambio en el volumen de ascitis (codificado 0= sin cambio, 1=disminución, 2= aumento, 3= valores perdidos).

El aumento de ascitis (RR 6.44 I.C. 95% 2.03-20.41 $p=0.002$) y edema (RR 3.84 I.C. 95% 1.21-12.13 $p=0.022$) tenían un impacto en el desarrollo de hiponatremia, por lo que asignó un puntaje a las codificaciones de las variables originales (**cuadro 7**), donde se fijó un mayor puntaje a las variables antes mencionadas.

Cuadro 7. Valores asignados a las características de cambio de retención hídrica.

	Sin Cambio	Disminución	Aumento
Edema	1	2	4
Ascitis	1	2	4

Una nueva variable calculada a partir de la suma de la combinación de las variables descritas en el cuadro 7, permitió el cómputo de los siguientes resultados (**Cuadro 8**).

Cuadro 8. Puntaje dimensional proveniente de la sumatoria en el cambio ascitis-edema.

Puntaje	Edema	Ascitis
2	Sin cambio	Sin cambio
3	Sin cambio / Disminución	Disminución / Sin cambio
4	Disminución	Disminución
5	Sin cambio / Aumento	Aumento / Sin cambio
6	Aumento / Disminución	Disminución / Aumento
8	Aumento	Aumento

Posteriormente se unieron las categorías clínicamente similares (**Cuadro 9**):

Cuadro 9. Unión de categorías clínicamente similares del cambio ascitis-edema.

Categoría	Características de la variable
I	Sin cambio en ascitis y edema
II	Sin cambio en niveles de ascitis con disminución de edema. Disminución de ascitis sin cambios en edema.
	Disminución de ascitis con disminución de edema.
III	Aumento en grado de ascitis sin cambio en edema.
	Aumento en grado de edema sin cambio en ascitis.
	Aumento en niveles de ascitis con disminución de edema.
IV	Aumento en grado de edema con disminución de ascitis.
	Aumento en edema y aumento en ascitis

La disminución de ascitis (RR 0.87 I.C. 95% 0.10-7.67 $p=0.905$) y de edema (RR 0.71 I.C. 95% 0.08-6.16 $p=0.763$), no tuvieron impacto significativo estadísticamente en el desarrollo de hiponatremia, por ello se le asignó un valor menor al aumento en la creación de la variable. Los valores perdidos, se codificaron como tales.

En el modelaje (apéndice 11.4.3) puede observarse la unión de categorías del índice de cambio ascitis-edema (**Cuadro 10**).

Cuadro 10. Unión de categorías en el modelaje del cambio ascitis-edema.

Categoría	Características de la variable
I-II	Sin cambio en ascitis y edema.
	Sin cambio en niveles de ascitis con disminución de edema.
	Disminución de ascitis sin cambios en edema.
	Disminución de ascitis con disminución de edema.
III-IV	Aumento en grado de ascitis sin cambio en edema.
	Aumento en grado de edema sin cambio en ascitis.
	Aumento en niveles de ascitis con disminución de edema.
	Aumento en grado de edema con disminución de ascitis.
	Aumento en edema y aumento en ascitis

8.4.3 Compresión de variables

8.4.3.1 Índice Fase de compensación por número de complicaciones

En la cirrosis, la fase de compensación se define por la presencia o ausencia de complicaciones como ascitis, ictericia, sangrado variceal o encefalopatía hepática. En el presente estudio no se incluyen pacientes con hemorragia variceal activa (apéndice 7.4.2), y puesto que la variable MELD incluye en su cálculo el valor de bilirrubina sérica, se planteó calcular un índice de compensación en base a la presencia de ascitis y encefalopatía hepática clínica.

A las variables categóricas que dividían a los pacientes con presencia o ausencia de EHC o ascitis se les asignó un puntaje (**cuadro 11**).

Cuadro 11. Valores asignados a cada complicación de la cirrosis.

	Sin la complicación	Con la complicación
Ascitis	1	2
EHC	4	8

Nuevas categorías calculadas a partir de la suma de la combinación de las variables descritas en el cuadro 11, permitió el cómputo de los siguientes resultados (**Cuadro 12**).

Cuadro 12. Sumatoria y recodificación de resultados provenientes del puntaje asignado a las complicaciones ascitis y EHC.

Puntaje	Características	Recodificación
5	Compensado	1
6	Con ascitis sin EHC	2
9	Sin ascitis con EHC	3
10	Con ascitis, con EHC	4

Posteriormente se unieron las categorías clínicamente similares (**Cuadro 13**):

Cuadro 13. Unión de categorías clínicamente similares de las complicaciones por fase.

Categoría	Características de la variable
Compensado	Pacientes sin ascitis o EHC.
Descompensado por ascitis o EHC (Descompensado por una complicación)	Pacientes con alguna de las complicaciones.
Descompensado por dos complicaciones	Pacientes con ambas complicaciones.

8.4.4 Compresión de categorías entre variables

8.4.4.1 IMC ajustado para cirrosis

Puesto que existe una cantidad disminuida de pacientes en la categoría de mayor peso, dentro de la variable IMC, se conserva la categoría de peso “normal” y se hace una unión de las categorías “sobrepeso” y “obesidad”.

Definición conceptual: Peso en kilogramos entre la estatura en metros al cuadrado.

Definición operacional: Peso ajustado de acuerdo con el grado de ascitis y edema presente.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal politómica

Unidad de medición: Bajo peso, peso normal, sobrepeso-obesidad

8.4.4.2 Índice Child-Pugh

Debido a la baja cantidad de pacientes en las categorías más graves de la enfermedad, se puede observar la categoría de clasificación “A” en su forma original, y las categorías “B” y “C”, como una unión.

Definición conceptual: Clasificación que identifica la capacidad de la función hepática.

Definición operacional: Puntaje que clasifica a una categoría correspondiente a la función hepática a partir de valores de INR, Bilirrubina total, albúmina sérica, grado de ascitis y encefalopatía hepática.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Child-Pugh A, Child-Pugh B-C

8.4.4.3 MELD score

A causa de una disminuida cantidad de pacientes en las categorías con mayor probabilidad de muerte a corto plazo, la categoría con menor probabilidad de fallecimiento (≤ 9 puntos) conserva su estado, y se forma una categoría con los puntajes de 10 a 29, puesto que no hay pacientes con puntajes mayores.

Definición conceptual: Puntaje que identifica la probabilidad de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática.

Definición operacional: Puntaje que clasifica la gravedad de la función hepática a partir de valores de INR, bilirrubina total y creatinina sérica.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: Mayor o igual a 9 puntos, 10-29 puntos

8.4.4.4 INR

La variable incluida en el índice de Child-Pugh se conserva de forma categórica, los pacientes con menor puntaje dentro del índice (<1.8) constituyen la primera categoría, y los valores mayores o iguales a 1.8 se unen en una sola categoría superior a pesar de puntos de corte mayores que catalogarían a los pacientes con alteraciones en los tiempos de coagulación.

Definición conceptual: Unidad estandarizada de coagulación.

Definición operacional: Razón corregida obtenida a partir de valores de tromboplastinas.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Nominal dicotómica

Unidad de medición: <1.8, mayor o igual a 1.8

8.4.4.5 Grado de ascitis

Puesto que existe una cantidad disminuida de pacientes en la categoría de grado de ascitis, se conserva a las categorías "ausente" y "leve" en su forma original, y se hace una unión de las categorías "moderada" y "grave".

Definición conceptual: Presencia o ausencia de retención de líquido en la cavidad peritoneal.

Definición operacional: Clasificación del grado de ascitis de acuerdo con las características clínicas y/o físicas.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Ordinal

Unidad de medición: Ausente, leve, moderada-grave

8.4.4.6 Índice de cambio Ascitis-Edema

Puesto que existe una cantidad disminuida de pacientes en las categorías III y IV, y puesto que el impacto en el desarrollo de hiponatremia no es diferente entre las categorías I y II del índice, se reclasifican las categorías uniando las categorías I-II y III-IV (**Cuadro 10**).

Definición conceptual: Cambios en la retención hídrica en la encuesta transversal respecto al ensamble de a cohorte.

Definición operacional: Cambios en la retención hídrica en la encuesta transversal respecto al ensamble de a cohorte previamente descrito en el apéndice 8.4.2.1.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala: Dicotómica

Unidad de medición: I-II, III-IV.

8.4.5 Reducción de variables

Con el fin de simplificar la complejidad del modelaje estadístico, se redujo el número de variables a incluir utilizando solamente aquellas que diferenciaban mejor a los pacientes con y sin hiponatremia en el análisis bivariado (apéndice 11.3).

A través de un análisis de consolidación conjuntiva (apéndice 9.4.3), se formaron índices **(Anexo 15.4)** utilizando las variables MELD score (apéndice 8.4.4.3), fase de compensación por número de complicaciones (apéndice 8.4.3.1), cambio en el MELD score (apéndice 8.4.1.3), cambio en los niveles de creatinina (apéndice 8.4.1.4) e índice de cambio por ascitis y edema (apéndice 8.4.2.1).

Se formaron clústeres considerando las diferencias estadísticas entre las multicategorías de la estratificación, además de la diferencia entre gradientes entre estas subcategorías a partir de decisiones biológicas, para construir clases que conservaran homogeneidad entre las uniones de cada subgrupo y se diferenciaron de otras uniones.

Además de las consolidaciones mostradas en este apéndice, se hicieron otros análisis con diferentes formaciones categóricas de las variables utilizadas en estas reducciones **(Anexo 15.5)**.

9. Análisis estadístico

9.1 Pruebas de normalidad

Para conocer la distribución de las variables, se utilizaron los valores de simetría (± 0.5) y curtosis (± 1.0) de los datos.

9.2 Análisis univariado

Las variables clínicas y demográficas se reportan como porcentajes en el caso de las variables categóricas y como promedio \pm desviación estándar para las variables cuantitativas, o como medianas y rango intercuartil en caso de variables de distribución normal o libre, respectivamente.

9.3 Análisis bivariado

Para comparar las variables cuantitativas entre grupos, se realizaron las pruebas de T - Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de las variables.

Respecto a la frecuencia de las variables categóricas, se calcularon X^2 de Pearson, X^2 de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher.

9.4 Análisis multivariable

Se realizaron dos tipos de análisis multivariable con diferentes objetivos cada uno, el primero con fin de estimar y reducir variables, el posterior con el propósito de predecir el desarrollo de hiponatremia.

9.4.1 Estimación de variables

A través de un análisis de regresión logística, se buscó estimar variables a partir del índice de transición de estas (Apéndice 8.4.2.1).

9.4.2 Reducción de variables

Se empleó un análisis de consolidación conjunta para crear índices a partir de las variables que mostraban una mayor diferencia en el gradiente diferencial entre los pacientes con y sin hiponatremia en el análisis bivariado (Apéndice 8.4.5).

9.4.3 Descripción del análisis de consolidación conjunta

Es un análisis multivariable de estratificación multicategórica, en el que se estima una variable de desenlace a partir de la combinación del efecto individual (gradiente) de al menos dos variables categóricas para crear un nuevo resultado (gradiente), que puede conservar la dirección del efecto de cada variable sobre el desenlace o modificar su impacto y dirección tras la interacción de dichas variables. Una de sus principales aplicaciones es la reducción de variables, entiéndase como reducción al proceso que busca reducir el número de variables o categorías para mejorar el entendimiento del fenómeno, evitando la multiplicidad e inclusión de variables en los modelos que podrían causar complejidad en la interpretación de los resultados.

En este tipo de análisis se puede observar la modificación en la dirección y el impacto dentro de cada subgrupo formado a partir de las categorías originales de las variables, o confirmar la tendencia vista en el análisis bivariado para cada variable incluida en el análisis.

Al realizar la consolidación, se observan los nuevos gradientes formados a partir del efecto interactivo de las variables propuestas sobre el desenlace, los nuevos gradientes formados permiten la consolidación conjunta entre subcategorías similares, se considera la homogeneidad biológica y estadística para evitar la formación de categorías (clústeres) heterogéneas, donde cada clúster se forma en base a reglas de decisión que dependen principalmente de la coherencia biológica.

El proceso para realizar el análisis inicia al examinar todas las posibles variables que impactan en el desenlace en tablas de 2x2, procesos que se pueden observar en el análisis bivariado de los apéndices 11.3 y anexo 15.5.

Posteriormente se seleccionan aquellas variables que se asocian al desenlace de forma individual biológica o estadísticamente, el proceso de elección de variables se describe en el apéndice 11.3.1, donde se consideró una diferencia en el gradiente para la selección de las mejores variables predictoras.

El proceso práctico del análisis consiste en crear tablas de contingencia donde se incluyen al menos tres variables, dos de ellas son seleccionadas a partir del impacto que tienen en el desenlace, la cual es la tercera variable incluida. En este proyecto el desenlace que se

buscaba predecir era el desarrollo de hiponatremia hipervolémica; se pondrá como ejemplo la consolidación del apéndice 11.4.2.1, a partir de la que se formó el índice FaseCH-MELD.

En la parte superior de la tabla (primera fila), se observa la variable “Fase de compensación por número de complicaciones” (apéndice 8.4.3.1), dividida en tres categorías (Fase compensada, Fase descompensada por una complicación, y Fase descompensada por dos complicaciones), en la primera columna se observa la variable “MELD”, dividida en las categorías ≤ 9 y 10-29. En la sexta fila se observa el gradiente de desarrollo de hiponatremia correspondiente a cada categoría de la variable “Fase de compensación por número de complicaciones”, en la quinta columna se observan los gradientes para las categorías de la variable “MELD”, estos gradientes corresponden a los resultados del análisis bivariado entre cada variable y el desarrollo de hiponatremia y se pueden comprobar en la **Tabla 2** del apéndice 11.3 al calcular el porcentaje de personas dentro de cada categoría en forma horizontal.

Los números en las casillas interiores representan los casos de hiponatremia (numerador) dentro de cada subgrupo de pacientes (denominador).

El denominador corresponde al número total de pacientes con ambas características, es decir había un total de 111 pacientes que tenían un MELD score ≤ 9 , que además estaban en la fase compensada de la cirrosis. Dentro de ese subgrupo, 1 paciente desarrollo hiponatremia (0.9%). El porcentaje corresponde al gradiente de desarrollo de hiponatremia en cada subgrupo.

La última fase de la consolidación consiste en unir las celdas (subcategorías) con similitud biológica o en el gradiente en clústeres, en el ejemplo, la primera celda (azul), corresponde a los pacientes con MELD score ≤ 9 compensados. La segunda celda (rojo) incluye solo a los pacientes con MELD score de 10-29 compensados, una prueba de X^2 demuestra que son además de biológica, estadísticamente diferentes ($p=0.031$) a los pacientes de la primera celda. La tercera celda (amarillo) corresponde a los pacientes con MELD score ≤ 9 que presentan una complicación, ya fuera ascitis o EHC, la prueba de X^2 no demuestra una distinción estadística ($p=0.559$) de la celda anterior, pero se considera que son clínicamente diferentes, por lo que se conservan como dos categorías. Las dos últimas celdas (color verde), corresponde a aquellos con MELD score de 10-29 que presentan una o dos complicaciones, respectivamente, estas se unen para formar una nueva categoría con gradiente y características biológicas similares ($p=1.0$).

En este ejemplo la dirección del efecto en el gradiente se mantiene respecto al análisis bivariado. Pacientes con más complicaciones tienen un gradiente mayor (40.0%), que los compensados (4.20%), del mismo modo en pacientes con mayor MELD score se observa mayor gradiente (15.68%), respecto al menor (2.43%). El gradiente calculado a partir de la interacción de ambas variables en el desarrollo de hiponatremia también muestra un mayor gradiente en pacientes descompensados con mayor MELD score (40.0%) que en los compensados con MELD menor (0.9%).

Categoría	Fase compensada (n=214)	Fase descompensada por una complicación (n=57)	Fase descompensada por 2 complicaciones (n=5)	Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68%
	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=205)	Hiponatremia (n=16) No hiponatremia (n=41)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=3)	Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	1/111 (0.9)	2/12 (16.66)	-	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	8/103 (7.76)	14/45 (31.11)	2/5 (40.0)	24/153 (15.68)
	P=0.031	P=0.322	P=NC	
Gradiente B (Fase compensación) 4.20% a 40.0%	9/214 (4.20)	16/57 (28.07)	2/5 (40.0)	27/276 (9.78)

Entiéndase como consolidación conjuntiva al proceso de unificar dos o más categorías de una nueva variable compuesta (índice formado a partir del impacto de dos variables sobre un desenlace) en estratos similares^{54,55}.

9.4.4 Predicción de factores asociados a la incidencia de hiponatremia hipervolémica

Se realizó un análisis de regresión logística binomial, en el que se consideraron diferentes factores para la predecir la presencia de hiponatremia, se incluyeron a aquellas variables consideradas *a-priori*, además de aquellas que en el análisis bivariado mostraban una tendencia o asociación estadísticamente significativa, el valor de $p < 0.05$ y los intervalos de confianza que no contienen el valor de la unidad, son considerados como estadísticamente significativos.

9.5 Colinealidad inefectiva

Aunque la existencia de colinealidad entre dos variables no necesariamente significa que alguna debe ser eliminada, el análisis de colinealidad podría explicar porque variables sin impacto en el desenlace adquieren significancia estadística durante el análisis multivariable. Por ello, en variables dicotómicas, se realizaron pruebas de X^2 y correlación de phi (Φ), cuya interpretación se basa en un coeficiente de correlación con rango de 0 a 1. Un valor $p < 0.05$ para la prueba de X^2 , afirma la presencia de colinealidad entre las variables dicotómicas.

Donde: $\Phi = \sqrt{X^2/N}$

El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Se consideró un análisis de consolidación conjuntiva para evaluar el uso de diuréticos en los pacientes (apéndice 11.4.4).

Todos los cálculos necesarios para la consolidación descrita en este apéndice y en el 9.4.2, se realizaron en la versión online de OpenEpi:

https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm

10. Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Al ser clasificado como un estudio sin riesgo (Artículo 17, inciso I), los beneficios como obtención de conocimiento, y comprensión de la enfermedad para creación de estrategias de evaluación o tratamiento de los pacientes resultará superior al riesgo. La información recolectada a través de los expedientes de cada paciente se utilizó de manera confidencial en todo momento, en conformidad al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 21, inciso VIII, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico, incisos 5.7 y 5.8, NOM-040-SSA2-2004 En materia de información en salud, inciso 13.5 y NOM-012-SSA3-2012, incisos 11.3 y 12.3.

El estudio se sometió al comité de ética local, número de registro **F-2019-3601-097**.

11. Resultados

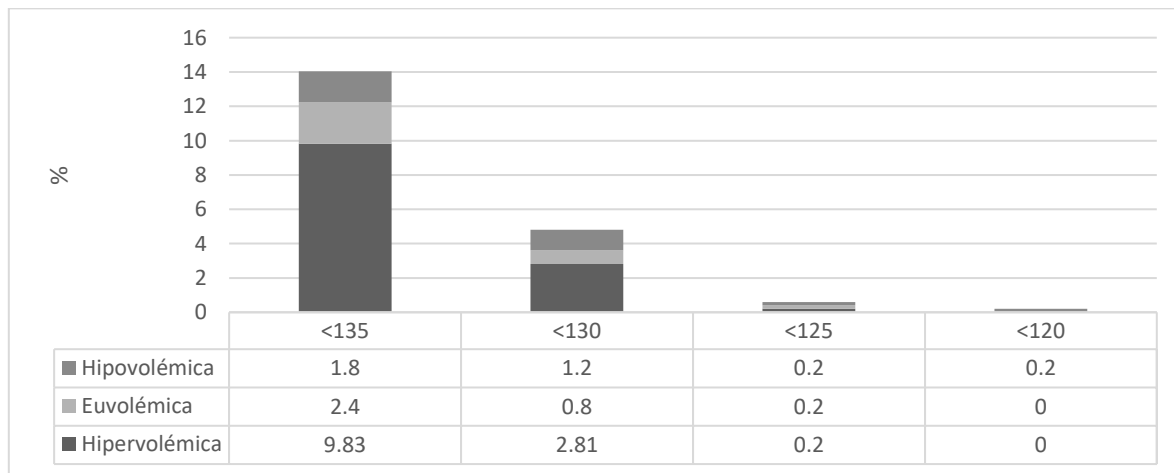
11.1 Prevalencia de hiponatremia

A través de una encuesta transversal se evaluaron 596 pacientes con cirrosis que asistieron al Departamento de Gastroenterología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018.

Se contabilizó la presencia de hiponatremia en todos los pacientes con información disponible para el diagnóstico, 98 del total de pacientes no contaban con la totalidad de datos para determinar la existencia o ausencia de esta (**Anexo 15.3**).

La **Figura 3** muestra la frecuencia con que se presentó la hiponatremia (14.05%) de acuerdo con el tipo (hipervolémica, euvolémica, e hipovolémica) en 498 pacientes ambulatorios con cirrosis hepática; 24 pacientes (4.81 %) presento pseudo-hiponatremia.

Figura 3. Prevalencia de hiponatremia en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática de acuerdo con el tipo de hiponatremia presente.



Después de establecer que el tipo de hiponatremia que se presentaba con mayor frecuencia correspondía a la hipervolémica (9.83%), se describieron las características basales de 374 pacientes, correspondientes a los que cumplían criterios de inclusión de acuerdo con el apéndice 7.4.2 al inicio de la cohorte, entre los que se encontraban 98 pacientes en los que no fue posible establecer el desarrollo de hiponatremia durante la encuesta transversal.

11.2 Diferencias o similitudes en el ensamble de la cohorte

Se evaluó si había diferencias al momento del ensamble de la cohorte entre los pacientes que se incluyeron en el estudio, y aquellos en los que no fue posible diferenciar, a falta de información, el desarrollo de hiponatremia durante la encuesta transversal (**Tabla 1**). Los 374 pacientes, fueron aquellos sin insuficiencia renal crónica, sin desordenes electrolíticos, incluida la presencia de hiponatremia al inicio de la cohorte, y cuyo desenlace fue el desarrollo de hiponatremia hipervolémica o la ausencia de esta (**Anexo 15.6**).

Los pacientes que posteriormente se eliminaron del análisis, a falta de información para el diagnóstico de hiponatremia (n=98), fueron en mayor proporción hombres (44.4% vs 62.2% p=0.001), con menor edad (58.44 ± 10.63 vs 55.16 ± 11.89 p=0.011), de etiología y características de peso similar, excepto que se eliminó a un mayor porcentaje de pacientes con sobrepeso (19.92 vs 45.91 p<0.001), enfermedad hepática menos avanzada evaluada por el índice de Child-Pugh en la unión de categorías B y C (80/276 32.7% vs 15/98 15.3% (p=0.001) y de igual forma, MELD score de 10-29 (153/276 55.4% vs 36/98 36.7% (p=0.001) menor. Sin embargo, la proporción de pacientes con cirrosis en fase compensada y descompensada fue similar (p=0.132). La presencia de comorbilidades como diabetes e hipotiroidismo fue similar en ambos grupos, 165/276 59.78 % vs 50/98 51.02% (p=0.099) y 44/276 15.94% vs 14/98 14.28% (p=0.697), respectivamente. Los pacientes posteriormente eliminados recibían con menos frecuencia medicamentos establecidos para el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad hepática, como furosemida (17.0% vs 8.1%, p=0.016), y lactulosa (6.1 % vs 1.0%), p<0.001); En el grupo de pacientes incluidos, 2/276 (0.72%) reportó consumir hidroclorotiazidas. También, el rango de tiempo calculado entre visitas de consulta externa era mayor en el grupo excluido, 94 (58-179) vs 162 (84-284) días, p<0.001). Sólo había información de 4 pacientes incluidos (1.44%) que consumían antiinflamatorios no esteroideos. En el grupo de 98 pacientes en los que no hubo información para el diagnóstico de hiponatremia, no se pudo confirmar o negar el consumo de estos medicamentos.

Tabla 1. Características de los pacientes al ensamble de la cohorte.

Variable	Con información para el diagnóstico (n=276)	Sin información para el diagnóstico (n=98)	p
Sexo (Mujer)	156 (55.6)	37 (37.8)	0.001
Edad (X ± DE)	58.44 ± 10.63	55.16 ± 11.89	0.011
Etiología n (%)			
VHC	165 (59.78)	50 (51.02)	0.131
Criptogénica	48 (17.39)	22 (22.44)	0.271
CBP	20 (7.24)	9 (9.18)	0.538
OH	16 (5.79)	4 (4.08)	0.724
HAI	9 (3.26)	5 (5.10)	0.410
VHB	4 (1.44)	1 (1.02)	1.000
Otra	14 (5.07)	7 (7.14)	0.592
IMC ajustado (Kg/m²):^a			
Normal	68 (24.63)	32 (32.65)	0.123
Sobrepeso	55 (19.92)	45 (45.91)	<0.001
Obesidad	65 (23.55)	21 (21.42)	0.668
Bajo peso	4 (1.44)	0 (0.0)	0.589
Child-Pugh n (%):^b			
A	165 (59.78)	83 (84.69)	<0.001
B	74 (26.81)	15 (15.30)	0.010
C	6 (2.17)	0 (0.0)	0.141
MELD score			
≤9 n (%)	123 (44.6)	62 (63.26)	<0.001
10-19 n (%)	148 (53.6)	36 (36.73)	0.004
20-29 n (%)	5 (1.8)	0 (0.0)	0.180
Fase de CH			
Compensada n (%)	214 (77.53)	83 (84.69)	
Descompensada n (%)	62 (22.46)	15 (15.30)	0.132
Creatinina elevada n (%)*	10 (3.62)	3 (3.06)	1.000
Tratamiento:			
Furosemida n (%) ^c	47 (17.02)	8 (8.16)	0.016
Espironolactona n (%) ^d	54 (19.56)	11 (11.22)	0.206
Propranolol n (%) ^e	71 (25.72)	17 (17.34)	0.882
Lactulosa n (%) ^f	17 (6.15)	1 (1.02)	<0.001
Dieta hiposódica n (%) ^g	17 (6.15)	1 (1.02)	0.170
	94	162	
Tiempo entre consultas (días)	(58-179)	(84-284)	<0.001

*Creatinina elevada (>1.3 mg/dL y >1.1 mg/dL para Hombres y mujeres; VHC: Virus de Hepatitis C; CBP: Colangitis Biliar Primaria; OH: Alcohol; HAI: Hepatitis Autoinmune; VHB: Virus de Hepatitis B; Otra: Incluye síndrome de sobreposición entre CBP y HAI; Atresia de vías biliares, Coinfección VHC-CHB, fármacos, Hígado graso no alcohólico; respectivamente); Valores misisng: (84/276) 30.4%^a; (31/276) 11.2%^b; (81/276) 29.3%, (50/98) 51.0%^{c,d}; (77/276) 27.9%, (52/98) 53.1%^{e,f}; (243/276) 88.0%, (1/98) 1.0%^g.

11.3 Análisis bivariado de los factores asociados a hiponatremia

En 27 casos incidentes de hiponatremia y 249 pacientes sin la alteración, se buscó asociar de forma individual la presencia de características en el momento del ensamble de la cohorte, y los cambios en estas al momento de la encuesta transversal, sobre el desarrollo de hiponatremia hipervolémica (**Tablas 2-3**).

Las tablas muestran las variables que se incluyen posteriormente en el análisis multivariable, en la tabla dos se muestran

variables del estado basal, por compresión (8.4.3), y con compresión de las categorías (apéndice 8.4.4). La tabla tres, muestra las variables de transición (apéndice 8.4.1) en forma de índices respecto al estado basal (t_0) y la encuesta transversal (t_1). Otras variables descritas en los apartados 8.3 y 8.4 se muestran en el **anexo 15. 7**.

Entre las variables que en el análisis bivariado se encuentran asociadas a hiponatremia se observan la fase descompensada de la cirrosis, RR 9.31 (I.C. 95% 3.92-22.1, $p<0.001$), pacientes con alteraciones o descompensación de acuerdo al Índice Child-Pugh, RR 5.42 (I.C. 95% 1.81-16.17 $p=0.001$), y MELD score mayor, RR 7.44 (I.C. 95% 2.18-25.35 $p<0.001$). De forma particular las variables que conforman el índice Child-Pugh y MELD score: grado de ascitis leve, RR 3.17 (I.C. 95% 1.05-9.51 $p=0.048$), grado de ascitis moderada-grave, RR 5.32 (I.C. 95% 1.81-15.59 $p=0.005$), la presencia de encefalopatía hepática, RR 10.81 (I.C. 95% 3.96-29.48 $p<0.01$), hiperbilirrubinemia, RR 3.92 (I.C. 95% 1.31-11.68 $p=0.009$), e hipoalbuminemia, RR 3.90 (I.C. 95% 1.45-10.49 $p=0.004$) parecen impactar en el desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

Del mismo modo, se evaluó a las variables de transición del estado basal como factores asociados a hiponatremia, donde se incluyeron posteriormente en el análisis multivariable el aumento mayor o igual a 0.3 mg/dL en la creatinina sérica respecto al estado basal, RR 4.63 (I.C. 95% 1.32-16.23 $p=0.028$), el aumento en el grado de ascitis, RR 9.61 (I.C. 95% 3.47-26.56 $p<0.001$), el aumento de volumen por edema, RR 4.27 (I.C. 95% 1.44-12.68 $p=0.012$), y la variable creada a partir de la combinación de las variables correspondientes a la modificación de volumen por ascitis y edema (apéndice 8.4.2.1), en la unión de categorías "III-IV" correspondiente a los pacientes con aumento en una o en las dos características, que obtuvo un RR 6.61 (I.C. 95% 2.33-18.79 $p<0.001$).

11.3.1 Diferencia entre gradientes

Entre las variables del estado basal con tendencia y diferencias estadísticamente significativas asociadas a hiponatremia en el análisis bivariado, aquellas que presentaron mayor diferencia en el gradiente fueron el MELD score, con una diferencia de 37.08%, y la fase de compensación, 48.99%.

Entre las variables de transición, el aumento de ascitis, 32.62%, el aumento por edema, 17.09%, la unión de estas variables en el índice de cambio por ascitis y edema, 24.99%, el cambio en los niveles de creatinina, 11.20%, contenido en el cambio en el puntaje del MELD score, 7.02%, se consideraron.

11.3.2 Análisis bivariado con valores perdidos

En todas las variables, siendo categóricas, se pudo analizar a aquellas en las que no se tenía información a través de la recodificación de las variables como "Missing". Se realizó el mismo análisis bivariado con los valores perdidos de todas las variables (**Anexo 15.8**).

Tabla 2. Variables basales asociadas al desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

Variable	Con hiponatremia (n=27)	Sin hiponatremia (n=249)	RR I.C 95%	p
Sexo				
Hombre	7 (25.92)	113 (45.38)		
Mujer	20 (74.07)	136 (54.61)	2.37 (0.96-5.81)	0.053
Edad				
≤65 años	22 (81.48)	187 (75.10)		
>65 años	5 (18.51)	62 (24.89)	0.68 (0.24-1.88)	0.463
Etiología				
Otra diferente a alcohólica	24 (88.88)	236 (94.77)		
Alcohólica	3 (11.11)	13 (5.22)	2.26 (0.60-8.52)	0.213
Peso basal^a				
Normal	9 (33.33)	59 (23.69)		
Sobrepeso-obesidad	8 (29.62)	112 (44.97)	0.46 (0.17-1.27)	0.131
Child-Pugh^b				
A	5 (18.51)	170 (68.27)		
B-C	11 (40.74)	69 (27.71)	5.42 (1.81-16.17)	0.001
MELD score				
≤9	3 (11.11)	120 (48.19)		
10-29	24 (88.88)	129 (51.80)	7.44 (2.18-25.35)	<0.001
Fase de la cirrosis				
Compensada	9 (33.33)	205 (82.33)		
Descompensada	18 (66.66)	44 (17.67)	9.31 (3.92-22.10)	<0.001
Descompensación por:				
Compensado	9 (33.33)	205 (82.33)		
Ascitis	7 (25.92)	8 (3.21)	6.21 (2.29-16.79)	0.001
EHC	9 (33.32)	33 (13.25)	19.93 (5.91-67.12)	<0.001
Ascitis-EHC	2 (7.40)	3 (1.20)	15.18 (2.24-102.51)	0.021
Edema^c				
Sin edema	14 (51.85)	130 (52.20)		
Con edema	3 (11.11)	45 (18.07)	0.61 (0.17-2.25)	0.569
Creatinina basal				
Normal	26 (96.3)	240 (96.4)		
Elevada ^{**}	1 (3.7)	9 (3.6)	1.02 (0.12-8.42)	0.981

*No se incluyó en el análisis a los pacientes de bajo peso (n=4). **Creatinina elevada (>1.3 mg/dL y >1.1 mg/dL para Hombres y mujeres, respectivamente). Missing: 10/27, (37.03%) / 74/24, (30.2%)^a; 11/27 (40.74%) / 10/249 (4.01%)^b; 10/27 (37.03%) / 74/249 (29.71%)^c.

Tabla 3. Variables de transición asociadas a hiponatremia hipervolémica.

Variable	Con hiponatremia (n=27)	Sin hiponatremia (n=249)	RR I.C 95%	p
Creatinina cambio				
Menor a 0.3 md/dL	23 (85.18)	240 (96.39)		
Mayor o igual a 0.3 mg/dL	4 (14.81)	9 (3.61)	4.63 (1.32-16.23)	0.028
Cambio en ascitis^a				
Sin cambio	14 (51.85)	148 (59.43)		
Disminución	1 (3.70)	15 (6.02)	0.70 (0.08-5.73)	0.742
Aumento	10 (37.03)	11 (4.41)	9.61 (3.47-26.56)	<0.001
Cambio en edema^b				
Sin cambio	9 (33.33)	121 (48.59)		
Disminución	1 (3.70)	26 (10.44)	0.51 (0.06-4.26)	1.000
Aumento	7 (25.92)	22 (8.83)	4.27 (1.44-12.68)	0.012
Hospitalización^c				
No	17 (62.96)	154 (61.84)		
Si	2 (7.40)	10 (4.01)	1.81 (0.36-8.96)	0.360
Índice de cambio Ascitis-edema^{**d}				
I-II	7 (25.92)	139 (55.82)		
III-IV	10 (37.03)	30 (12.04)	6.61 (2.33-18.79)	<0.001
Índice de cambio MELD				
Sin cambios o disminución ($\leq Q_2$)	16 (59.25)	165 (66.27)		
Aumento ($> Q_2$)	11 (40.75)	84 (33.73)	1.35 (0.60-3.04)	0.467

* Hospitalización en el intervalo de tiempo entre consultas. **Compresión de categorías de la variable creada a partir de la unión de las variables respecto a los cambios en volumen por edema y ascitis. Missing: 2/27 (7.40%) / 75/249 (30.12%)^a; 10/27 (37.03%) / 80/249 (32.12%)^b; 8/27 (29.62%) / 85/249 (34.13%)^c; 10/27 (37.03%) / 80/249 (32.12%)^d.

Se contabilizó la causa de hospitalización entre consultas en 183 pacientes con información (**Tabla 4**). En 93/276 (33.7%) no se pudo recabar información respecto al antecedente de hospitalización.

Tabla 4. Motivos de hospitalización entre consultas.

Motivo de hospitalización	n= 183
Encefalopatía hepática	3 (1.63)
Hemorragia variceal	2 (1.09)
Infección vías urinarias	2 (1.09)
Causa desconocida	5 (2.73)
Sin hospitalización	171 (93.44)

En relación con la variable sodio urinario, de los pacientes con y sin hiponatremia 18/27 (66.75%) y 231/249 (92.8%) no contaban con análisis de sodio en orina, respectivamente.

11.4 Análisis multivariable de los factores asociados a hiponatremia

11.4.1 Modelo multivariable propuesto a-priori: regresión logística

Se realizó un modelaje, incluyendo, por etapas, variables que se asociaron a hiponatremia hipervolémica en el análisis bivariado, así como algunas con tendencia a la significancia estadística y aquellas formuladas a-priori (**Tabla 5**).

De forma individual, se incluyó a la variable sexo para intentar explicar el desenlace de hiponatremia, donde el hecho de ser mujer obtuvo un RR igual a 3.37 (I.C. 95% 0.96-5.81 $p=0.059$; R^2 de Cox y Snell 0.014, R^2 de Nagelkerke 0.030). En un modelo posterior a la variable sexo, RR 2.39 (I.C. 95% 0.97-5.86 $p=0.057$), se agregó la variable edad, donde una edad mayor o igual a 65 años representó un RR 0.067 (I.C. 95% 0.24-1.85 $p=0.44$; R^2 de Cox y Snell 0.016, R^2 de Nagelkerke 0.035).

En el modelo III, se observa que las variables sexo y etiología adquieren significancia estadística, el análisis de consolidación conjuntiva de estas variables (anexo 15.10.1.1) muestra un gradiente del 50% en la probabilidad de desarrollar hiponatremia hipervolémica en mujeres con cirrosis de etiología alcohólica, con un tamaño de muestra de 2 pacientes en esa subcategoría. Además de una colinealidad positiva, $X^2 = 15.27$, $\Phi = 0.23$, $p < 0.001$.

En el modelo VI, la variable sexo, vuelve a adquirir significancia estadística al evaluarse en conjunto con la variable MELD score, el análisis de consolidación (anexo 15.10.1.4) entre estas variables muestra que existen diferencias entre el puntaje MELD dentro de la categoría sexo, donde puntajes menores de MELD tienen un gradiente menor para el desarrollo de hiponatremia en mujeres (4.47% vs 19.10, $p=0.006$) y hombres (0.0% vs 10.93%, $p=0.020$), pero no entre hombres y mujeres dentro de cada categoría del MELD score.

Además de la posible relación con estas variables, se evaluó la colinealidad entre el sexo y la hiperbilirrubinemia, resultando positiva. Se encontró una mayor proporción de mujeres con hiperbilirrubinemia, $X^2 = 6.64$, $\Phi = 0.15$, $p=0.009$, y un mayor gradiente de desarrollo de hiponatremia en este subgrupo.

Se evaluaron otros modelos con variables contenidas dentro de las variables índices de los modelos III-VI, además de variables evaluadas a partir de los cambios en las variables en la encuesta transversal respecto al estado basal (**Anexo 15.9**).

Paralelamente al análisis de regresión, se realizó un análisis de consolidación conjunta, variable por variable, para identificar los posibles efectos de modificación en el efecto entre ellas (**Anexo 15.10**).

Tabla 5. Variables del estado basal asociadas al desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

Variable	Modelo III		Modelo IV		Modelo V		Modelo VI	
	RR (I.C. 95%)	p	RR (I.C. 95%)	p	RR (I.C. 95%)	p	RR (I.C. 95%)	p
Sexo	1		1		1		1	
Hombre	3.13		2.20		2.51		3.10	
Mujer	(1.16-8.42)	0.024	(0.76-6.49)	0.153	(0.88-7.12)	0.083	(1.11-8.65)	0.030
Edad	1		1		1		1	
< 65 años	0.57		0.55		0.48		0.53	
≥ 65 años	(0.20-1.64)	0.303	(0.17-1.71)	0.303	(0.16-1.47)	0.202	(0.18-1.54)	0.531
Etiología	1		1		1		1	
Otra*	4.81		2.26		4.79		4.40	
Alcohólica	(1.07-21.60)	0.040	(0.39-12.91)	0.356	(0.89-25.54)	0.067	(0.91-21.31)	0.065
Child-pugh			1					
A			5.27					
B-C			(1.75-15.86)	0.003				
Fase de CH					1			
Compensada					9.00			
Descompensada					(3.71-21.81)	<0.001		
MELD score							1	
≤9							7.36	
10-29							(2.14-25.32)	0.002
R² de Cox y Snell	0.029		0.139		0.114		0.081	
R² de Nagelkerke	0.061		0.295		0.242		0.170	

*Otra etiología diferente a alcohol. Modelo III: Categoría "Missing" de la variable Child-Pugh, RR 31.68 (I.C. 95% 8.95-112.13, p <0.001).

11.4.2 Consolidación conjuntiva: Variables con mayor diferencia en el efecto gradiente

Las variables que en el análisis bivariado mostraron diferenciar, a través del contraste entre gradientes, con mayor discrepancia entre los casos incidentes y los que no desarrollaron hiponatremia fueron las que se muestran a continuación, y se describen previamente en el apéndice 11.3.1.

La consolidación que incluye las variables MELD score, la fase de compensación por el número de complicaciones presentes, que incluye a pacientes sin complicación alguna, con ascitis o encefalopatía, o ambas complicaciones (anexo 15.5.1), muestra un mayor gradiente en el desarrollo de hiponatremia, en aquellos pacientes que en estado basal tenían un MELD score mayor y una o dos complicaciones, 32.0%, respecto a los que tenían MELD menor y ninguna complicación, 0.9%, $p < 0.001$. El análisis con la prueba X^2 de tendencia lineal muestra diferencia entre el aumento de gradiente en las categorías de la consolidación, $X^2 = 37.83$, $p < 0.001$, para el desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

La agregación de la variable cambio en MELD (anexo 15.5.2) a la variable compuesta por la fase de compensación y el MELD score basal, muestra un mayor gradiente en el desarrollo de hiponatremia en los pacientes que en el ensamble de la cohorte tenían al menos una complicación, sin impacto importante del MELD score, con aumento en el puntaje MELD 42,0% (**FaseCH-MELD-Cambio MELD IV**), que aquellos compensados con MELD ≤ 9 , en quienes el cambio en el puntaje MELD no parece importar, 0.9% (**FaseCH-MELD-Cambio MELD I**). La prueba X^2 de tendencia lineal, 42.41, $p < 0.001$, muestra diferencia para el aumento de gradiente entre las subcategorías en el desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

Al reemplazar la variable cambio en MELD por el cambio en los niveles de creatinina sérica (anexo 15.5.3), la diferencia de gradientes va de 0.9% en la categoría de pacientes compensados con MELD menor (**FaseCH- MELD-Cambio Cr I**) en quienes el cambio en creatinina no parece tener impacto, a 32.0% en aquellos que en el estado basal tenían al menos una complicación con MELD mayor, en quienes, del mismo modo, el aumento en la creatinina sérica, tampoco parece tener impacto (**FaseCH- MELD-Cambio Cr IV**). La prueba X^2 de tendencia lineal, 40.08, $p < 0.001$, muestra diferencia tras el aumento de gradiente entre las subcategorías formadas en el índice para el desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

Sí se observan los gradientes de la consolidación Fase-MELD-Índice de cambio por ascitis-edema (anexo 15.5.4), se puede observar un efecto similar al de las

consolidaciones previas. El menor gradiente aparece en los pacientes compensados con MELD menor (**FaseCH- MELD-Cambio AE I**) en quienes no hay cambio o existe disminución en la retención hídrica (0.0%), respecto a los que tenían mayor MELD con una o dos complicaciones (**FaseCH-MELD-Cambio AE V**), y en quienes aumenta el grado de retención hídrica (27.58%). La prueba X^2 de tendencia lineal, 11.05, $p=0.001$, muestra diferencia tras el aumento de gradiente entre las subcategorías del índice para el desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

Por último, al consolidar la variable MELD, fase de compensación, cambio en MELD, y cambio en ascitis-edema (apéndice 11.4.2.1), se presenta un gradiente de 50.0% en quienes sin importar el MELD en el estado basal, tenían al menos una complicación, había aumento en el puntaje MELD sin importar los cambios en retención hídrica (**FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE V**). La prueba X^2 de tendencia lineal, 10.96, $p=0.001$, muestra diferencia tras el aumento de gradiente entre las subcategorías para el desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

11.4.2.1 Fase compensación por número de complicaciones (Ascitis-EHC)- MELD-Cambio MELD (50° percentil)-Índice de cambio ascitis edema

Categoría	FaseCH-MELD-Cambio MELD I (n=71)	Fase-MELD-Cambio MELD II (n=83)	Fase-MELD-Cambio MELD III (n=22)	Fase-MELD-Cambio MELD IV (n=10)	P	Gradiente A (Cambio A-E) 4.79% a 25.0%
	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=70)	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=77)	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=22)	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=10)		Desenlace Hiponatremia No (%)
I-II (n=146)	0/63 (0.0)	2/64 (3.12)	2/12 (16.66)	3/7 (42.85)	P<0.001	7/146 (4.79)
III-IV (n=40)	1/8 (12.5)	4/19 (21.05)	3/10 (30.0)	2/3 (66.66)	P=0.393	10/40 (25.0)
	P=0.113	P=0.023	P=0.816	P=1.000		
Gradiente B (FaseCH-MELD-Cambio MELD) 1.40% a 50.0%**	1/71 (1.40)**		5/22 (22.72)**	5/10 (50.0)**		27/276 (9.78)*

*Considera los valores missing, **los gradientes que consideran las categorías missing se muestran en el apéndice 8.4.5.4.

Fase CH-MELD-Cambio MELD	Valores por celda	Gradiente	p
FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE I	0/63	0/63 (0.0)	Referencia
FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE II	2/64	2/64 (3.12)	0.503
FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE III	1/8	1/8 (12.5)	0.225
FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE IV	4 + 2 + 3 / 19 + 12 + 10	9/41 (21.95)	<0.001
FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE V	3 + 2 / 7 + 3	5/10 (50.0)	<0.001

11.4.3 Regresión logística: Índices

En el modelo se proponen además de las variables, sexo, edad y etiología (Modelo III), la variable de transición cambio en MELD score (apéndice 8.4.1.3), Índice de cambio Ascitis-Edema (apéndice 8.4.2.1), y la variable reducida del estado basal, MELD-FaseCH (apéndice 8.4.5.1), **(Tabla 6)**.

Se confirma la tendencia de las variables que impactan en el desenlace, conservando la no significancia aquellas que en el análisis bivariado o que durante modelaje propuesto *a-priori* mostraban alguna tendencia. Se observa un aumento en el riesgo relativo, concordante con el aumento en el gradiente en el desarrollo de hiponatremia entre las subcategorías creadas en el análisis de consolidación previo (apéndice 11.4.2), modelos complementarios a los resultados de la tabla 6, se observan en el apéndice 15.11.

Tabla 6. Índices asociados al desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

Variable	Modelo VII		Modelo VIII		Modelo IX	
	RR (I.C. 95%)	P	RR (I.C. 95%)	P	RR (I.C. 95%)	P
Sexo						
Hombre	1	0.094	1	0.105	1	0.142
Mujer	2.48 (0.85-7.22)		2.43 (0.82-7.16)		2.54 (0.73-8.84)	
Edad						
< 65 años	1	0.152	1	0.160	1	0.189
≥ 65 años	0.43 (0.13-1.36)		0.44 (0.14-1.38)		0.46 (0.14-1.46)	
Etiología						
Otra*	1	0.093	1	0.083	1	0.126
Alcohólica	4.43 (0.78-25.22)		4.62 (0.82-25.99)		3.85 (0.68-21.71)	
Índice FaseCH-MELD						
I	1					
II	9.23 (1.12-75.58)	0.038				
III	20.32 (1.65-249.82)	0.019				
IV	51.14 (6.43-406-25)	<0.001				
Índice FaseCH-MELD-Cambio MELD						
I			1		1	
II			8.54 (1.04-69.85)	0.045	7.47 (0.89-62.31)	0.063
III			41.89 (5.04-348.07)	0.001	28.99 (3.40-247-16)	0.002
IV			77.01 (8.64-686.06)	<0.001	63.06 (6.89-576.51)	<0.001
Índice de cambio ascitis-edema						
I-II					1	
III-IV					4.13 (1.29-13.14)	0.016
R² de Cox y Snell	0.140		0.152		0.171	
R² de Nagelkerke	0.297		0.322		0.361	

*Otra etiología diferente a alcohol. Modelo IX: Categoría "Missing" de la variable Índice de cambio ascitis-edema, RR 2.31 (I.C. 95% 0.63-8.490, p=0.201).

11.4.4. Consolidación conjuntiva: Uso de diuréticos

Como parte de los objetivos, se buscó evaluar si había variables asociadas a la resistencia a los diuréticos como predictores de hiponatremia, por ello se realizaron análisis de consolidación con las variables con mayor diferencia en el gradiente en el impacto en la aparición de hiponatremia, y el uso de diuréticos. Para el análisis se utilizó el reporte del uso de diuréticos de los pacientes durante la encuesta transversal.

Se observa que aquellos pacientes que en el estado basal se encontraban compensados con puntuación MELD menor o igual a 9, en quienes el MELD score tuvo una variación del Q_1 - Q_4 , la probabilidad de desarrollar hiponatremia fue de 0.0% en quienes no utilizaban diurético (**Diurético-Fase-MELD-Cambio MELD I**), en el mismo subgrupo de pacientes, aumentaba la probabilidad al 12.5% tras el uso de diuréticos ($p=0.421$) (**Diurético-Fase-MELD-Cambio MELD III**).

Las diferencias del gradiente para el desarrollo de hiponatremia en las categorías iniciales de la consolidación no muestran diferencias respecto a los pacientes de la categoría I. Sin embargo, aquellos pacientes que tenían al menos alteraciones bioquímicas o una complicación presente en el estado basal, y en quienes el cambio en MELD impactaba en el desarrollo de hiponatremia (**Fase-MELD-Cambio MELD II**), el uso de diuréticos aumentaba la posibilidad de desarrollo de hiponatremia respecto a los pacientes de la categoría I ($p=0.031$), aunque no entre la misma subcategoría de pacientes (**Fase-MELD-Cambio MELD II-sin diurético**) 2/37 (5.40%) vs 4/18 (22.22%) (**Fase-MELD-Cambio MELD II-con diurético**), ($p=0.187$).

La última categoría creada consiste en los pacientes con al menos una complicación presente en el estado basal, con MELD score mayor, en quienes el MELD score tuvo una variación Q_1 - Q_4 , y el gradiente de desarrollo de hiponatremia resulta diferente respecto a la categoría anterior (**Diurético-Fase-MELD-Cambio MELD V**) 69.23% vs (**Diurético-Fase-MELD-Cambio MELD VI**) 22.22% ($p=0.005$) y respecto a la categoría **Diurético-Fase-MELD-Cambio MELD I**, ($p<0.001$).

En la siguiente consolidación, al agregar el cambio en la retención hídrica, y puesto que esta característica es necesaria para la indicación de diuréticos, se observa que en aquellos pacientes con MELD score de 10-29, con una o dos complicaciones de la cirrosis (Ascitis-EHC), cambio MELD Q_3 - Q_4 , cambio Ascitis-Edema I-IV, todos tenían la indicación de diuréticos, donde la probabilidad de desarrollar hiponatremia fue de 71.42% (**Diurético-**

Fase-MELD-Cambio MELD-CAE V). Mientras tanto aquellos pacientes con MELD score ≤ 9 , compensados, con cambio en MELD Q_1 - Q_4 , y sin cambio o disminución en el volumen de edema o ascitis tenían una probabilidad de 0.0%, con o sin diurético (**Fase-MELD-Cambio MELD-CAE I).** La diferencia respecto a la categoría I, solo se presenta en las categorías IV y V. La categoría IV, consta de aquellos pacientes con MELD score ≤ 9 , con una complicación (Ascitis-EHC) o Pacientes con MELD score de 10-29, compensados, con cambio en MELD Q_1 - Q_4 , y aumento el grado de retención hídrica, en quienes la probabilidad de desarrollar hiponatremia es de 39.13% al usar diuréticos. La diferencia de gradiente entre los que usan diuréticos y no consumen es de 39.13% vs 14.28% ($p=0.371$).

11.4.4.1 Consolidación: Uso de diurético-Fase compensación por número de complicaciones (Ascitis-EHC)- MELD- Cambio MELD (50° percentil)

Categoría	Fase-MELD- Cambio MELD I (n=38)	Fase-MELD- Cambio MELD II (n=55)	Fase-MELD- Cambio MELD III (n=22)	Fase-MELD- Cambio MELD IV (n=10)	P	Gradiente A (Diurético) 4.10% a 42.30%
	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=37)	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=49)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=12)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=2)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Sin diurético (n=73)	0/30 (0.0)	2/37 (5.40)	0/5 (0.0)	1/1 (100.0)	P<0.001	3/73 (4.10)
Con diurético (n=52)	1/8 (12.5)	4/18 (22.22)	10/17 (58.82)	7/9 (77.77)	P=0.006	22/52 (42.30)
	P=0.421	P=0.187	P=0.060	P=1.00		
Missing (n=151)*	0/73 (0.0)	2/55 (3.63)	0/14 (0.0)	0/9 (0.0)	P=0.315	2/151 (1.32)
	P=0.001	P=0.026	P<0.001	P=0.001		
Gradiente B (FaseCH-MELD- Cambio MELD) 2.63% a 80.0%	1/38 (2.63)	6/55 (10.90)	10/22 (45.45)	8/10 (80.0)		27/276 (9.78)** 25/125 (20.0%)

*No se consideran en ninguno de los gradientes interiores. **Se consideran los casos de hiponatremia dentro de las categorías "missing".

Consolidación Diurético- FaseCH- MELD-Cambio MELD

Diurético-Fase CH-MELD-Cambio MELD	Valores por celda	Gradiente	p
Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD I	0/30	0/30 (0.0)	
Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD II	0 + 2 / 5 + 37	2/42 (4.76)	0.682
Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD III	1/8	1/8 (12.5)	0.421
Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD IV	4/18	4/18 (22.22)	0.031
Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD V	1 + 10 + 7 / 1 + 17 + 9	18/26 (69.23)	<0.001

11.4.4.2 Consolidación: Uso de diurético -Fase compensación por número de complicaciones (Ascitis-EHC)-MELD-Cambio MELD (50° percentil)- Índice de cambio ascitis-edema

Categoría	FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE I (n=32)	FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE II (n=43)	FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE III (n=4)	FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE IV (n=26)	FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE V (n=7)	Missing* (n=90)	Gradiente A (Diurético) 1.32% a 34.48%		
	Hiponatremia (n=0) No hiponatremia (n=32)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=41)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=3)	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=32)	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=2)		Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=71)	Desenlace Hiponatremia No (%)	
Sin diurético (n=69)	0/29 (0.0)	1/33 (3.03)	-	1/7 (14.28)	-	P=0.129	1/4 (25.0)	P=0.054	2/69 (2.89)
Con diurético (n=43)	0/3 (0.0)	1/10 (10.0)	1/4 (25.0)	8/19 (42.10)	5/7 (71.42)	P=0.059	7/9 (77.77)	P=0.015	15/43 (34.48)
Missing (n=151)*	P=NC	P=0.830	P=NC	P=0.397	P=NC	P=0.237			
	0/31 (0.0)	0/21 (0.0)	0/4 (0.0)	0/15 (0.0)	0/3 (0.0)	P=NC	2/77 (2.59)	P=0.856	2/151 (1.32)
	P=NC	P=0.326	P=1.000	P=0.011	P=0.166	P<0.001			
Gradiente B (FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE)							27/276 (9.78)**		
0.0% a 71.42%	0/32 (0.0)	2/43 (4.65)	1/4 (25.0)	9/26 (34.61)	5/7 (71.42)	8/13 (61.53)	17/112 (15.17%)		

*No se consideran en ninguno de los gradientes interiores. **Se consideran los casos de hiponatremia dentro de las categorías "missing".

Consolidación Diurético-Fase CH-MELD-Cambio MELD-Cambio Ascitis-Edema

Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE	Valores por celda	Gradiente	p
Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE I	0 + 0 / 29 + 3	0/32 (0.0)	
Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE II	1/33	1/33 (3.03)	1.000
Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE III	1 + 1 / 10 + 7	2/17 (11.76)	0.231
Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE IV	8 + 1 / 19 + 4	9/23 (39.13)	<0.001
Diurético-FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE V	5/7	5/7 (71.42)	<0.001

12. Discusión

En este estudio se calculó la frecuencia con que se presenta hiponatremia en pacientes ambulatorios con cirrosis hepática. Usualmente, solo se hace énfasis en dos tipos de hiponatremia en esta población, la hipervolémica— asociada a la presencia de ascitis y edema— e hipovolémica, cuyo diagnóstico incluye estados de deshidratación y puede aparecer tras el uso de diuréticos y el cumplimiento de la restricción dietética de sodio.^{36,37} Sin embargo, se observó que pueden presentarse, además de estos subtipos el tipo euvolémica,³² puesto que en cirrosis se comparten mecanismos que alteran la excreción renal de agua libre al aumentar la reabsorción proximal de esta, como el hipotiroidismo, cuya prevalencia es mayor en pacientes con cirrosis que en la población general —alteraciones en la concentración de proteínas como la albúmina o la hormona fijadora de tiroxina afectan la concentración de hormonas tiroideas⁵⁶—; y el síndrome inapropiado de la hormona antidiurética, así como la disminución del consumo de proteínas, al disminuir la excreción de solutos en la orina. Del mismo modo, un porcentaje de la población presentó pseudo-hiponatremia, en quienes probablemente la hiperosmolaridad del contenido sérico se debía a la alta prevalencia de desórdenes de la glucosa en pacientes con cirrosis, que puede llegar hasta el 31%,⁵⁷ o a niveles elevados de desechos nitrogenados producidos durante el metabolismo que usualmente aumentan en pacientes con insuficiencia hepática crónica, como la urea.⁵⁸

La frecuencia con que se presentó la hiponatremia hipervolémica fue menor a la esperada, posiblemente debido a las diferencias entre la población incluida en este estudio y las antes reportadas, puesto que esta constaba de pacientes ambulatorios que podían estar compensados o descompensados; mientras que estudios previos incluyen a aquellos descompensados por algún grado de ascitis, en la lista de espera para trasplante u hospitalizados, aunque no se especifica si es por alguna complicación de la enfermedad hepática, como ascitis, ictericia, encefalopatía o hemorragia variceal.^{13,16-18,20}

Además de la frecuencia de hiponatremia se planteó encontrar variables asociadas al desarrollo de hiponatremia hipervolémica, entre las propuestas *a-priori* se planteó mayor edad, aunque esta se asoció al desorden electrolítico en cuestión en una población de pacientes hospitalizados con diferentes etiologías, donde la incidencia de hiponatremia en personas mayores fue de 27.55%⁴⁰ no en la nuestra, además en el reporte no especifican el tipo de hiponatremia que se desarrolla. Respecto al sexo, tanto en el análisis bivariado como en el multivariable se muestran diferencias en la aparición de hiponatremia,

favoreciendo el riesgo hacia el género femenino. Aunque en la población que no se incluyó, puesto que no se pudo establecer la presencia o ausencia de hiponatremia, la mayor parte eran hombres. Por ello, había mayor probabilidad de casos de hiponatremia en las mujeres que se incluyeron en el estudio,⁵⁹ además en los modelos de consolidación se observa una colinealidad inefectiva entre las variables sexo e hiperbilirrubinemia, donde mayor proporción de mujeres tenía hiperbilirrubinemia, lo que podría confundir el efecto de la variable sexo en el desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

La etiología en el análisis bivariado no mostró tener impacto, sin embargo, al combinarse con el sexo, ambas adquieren significancia estadística, lo que podría explicarse debido al disminuido tamaño de muestra en pacientes mujeres con cirrosis de etiología alcohólica y el alto gradiente de aparición de hiponatremia en este subgrupo.

La fase descompensada en el estado basal aumenta el riesgo de desarrollar hiponatremia, esto debido a que un paciente se considera descompensado cuando aparece ascitis, además de otras complicaciones. Sin embargo, la ascitis es la principal causa de descompensación.^{1,3} En esta población, la presencia de edema de forma individual no parece predecir la aparición. Sin embargo, al aparecer o aumentar la retención hídrica por edema concomitante al aumento por ascitis, parece haber un efecto mayor que el aumento de una sola de las características. Aunque se asume que la hiponatremia aparece tras la instauración de ascitis, también puede presentarse al haber solo edema presente.

Otras variables que evalúan la funcionalidad hepática, como el MELD score, y variables componentes del Child-Pugh, como la presencia de EHC, la disminución en los niveles de albumina y la elevación de la bilirrubina, son indicadores de descompensación hepática al igual que la aparición de ascitis e ictericia. Previamente se ha reportado una prevalencia de hiponatremia ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$) en pacientes con encefalopatía del 39%⁶⁰.

Anteriormente se ha evaluado la predicción de encefalopatía a través de los niveles de sodio sérico²³, asumiendo a la hiponatremia como uno de los factores precipitantes, ya que la disminución de sodio sérico influye en el desarrollo de edema intracelular debido a la hipotonicidad del volumen extracelular, favoreciendo la expansión del tejido cerebral. En este estudio, la presencia de encefalopatía antecede al desarrollo de hiponatremia, posiblemente debido al avance de la enfermedad hepática, característica de la fase descompensada que se puede presentar en conjunto a la ascitis. Los pacientes incluidos no tenían hemorragia varicela activa, o infecciones al momento del ensamble de la

cohorte, variables conocidas como precipitantes de encefalopatía hepática, sin embargo, se desconoce la condición anterior al estado basal.

Fisiológicamente la asociación de complicaciones como ascitis y encefalopatía al desarrollo de hiponatremia apoyan la teoría que asume a la hipertensión portal como la desencadenante de las complicaciones, incluida la hiponatremia. De acuerdo con la teoría de la formación de ascitis, esta se presentaría tras la aparición de hipertensión portal, la síntesis de óxido nítrico como efecto compensador en la circulación esplácnica, la percepción de disminución del volumen arterial efectivo circulante y la reabsorción no proporcional de sodio y agua a nivel renal.

Las variables de transición que se consideraron como los cambios en el grado de ascitis o edema, resultaron predecir el desarrollo de hiponatremia, específicamente, el aumento de estos, considerando que existió un aumento en el peso de los pacientes asociado al cambio por ascitis y edema. El aumento podría interpretarse como consecuencia de la resistencia al tratamiento, dosis inferiores a las necesarias del diurético, o incumplimiento de este. Si se asume que la tasa de respuesta es del 90%,³⁶ podría pensarse que los pacientes con hiponatremia de este estudio son aquellos sin respuesta (9.78%), sin embargo, no se conoce la tasa de adherencia al tratamiento.

Puesto que no existe alguna herramienta que permita medir el cumplimiento al tratamiento de ascitis en estos pacientes, no se puede evaluar si el desarrollo de hiponatremia se asocia al mal apego a la dieta, donde el incumplimiento es del 70%⁶¹ evaluado por recordatorios de 24 horas, y al tratamiento farmacológico.

Aunque al inicio de la cohorte, había pacientes con hipoalbuminemia, en quienes se observó que favorecía el desarrollo de hiponatremia. En cirrosis se considera que su desarrollo se debe principalmente a una disminución del volumen arterial efectivo, sin embargo, es bien sabido que la acumulación extravascular de fluido depende de las presiones hidrostática y coloidosmótica del espacio intravascular y extravascular. Donde la albúmina juega un papel importante, además de considerar que la furosemida, diurético considerado de primera línea para el tratamiento de la ascitis se liga a la albumina para su transporte y acción. Por lo que se ha sugerido que la hipoalbuminemia en cirrosis podría favorecer un bajo efecto del diurético en el tratamiento.⁶²

Puesto que los índices de función renal, como la depuración de creatinina o la excreción fraccional del sodio, en cirrosis se ven afectados por la función hepática, se ha propuesto

evaluar los cambios en la creatinina sérica de los pacientes para clasificar a aquellos con riesgo de desarrollar alguna disfunción renal⁶³, variable que en el análisis bivariado muestra tener impacto. En este estudio, los cambios en creatinina sérica parecen impactar de forma individual en el desenlace de hiponatremia, y al combinar el efecto con la fase de compensación y MELD score inicial, parece no haber diferencia en el aumento en los pacientes descompensados y con alteraciones al inicio, pero si en aquellos que al inicio se encuentran compensados sin alteraciones bioquímicas en quienes la creatinina se incrementa. Podría deberse a que los niveles bajos de creatinina sérica en pacientes con enfermedad hepática avanzada usualmente están disminuidos, y el cambio propuesto se recomienda como vigilancia en las 48 horas posteriores a una primera medición de creatinina en aquellos pacientes con sospecha o factores de riesgo adicionales para el desarrollo de síndrome hepatorenal⁶³.

Puesto que la creatinina sérica es un componente de la variable MELD score, se evaluó el cambio para valorar el avance de la enfermedad hepática, aunque de forma individual el cambio en MELD no parece impactar, al observar el efecto conjunto con el MELD score y el número de complicaciones bioquímicas y signológicas presentes al momento del ensamble, parece tener efecto al identificar a aquellos con mayor riesgo de desarrollar hiponatremia, diferenciando a pacientes dentro de una misma subcategoría de pacientes en el estado basal, donde el aumento en el puntaje MELD representa una mayor probabilidad de desarrollo. Un efecto similar se muestra al adicionar la variable cambio en la retención hídrica. Puesto que esta variable es un componente del diagnóstico de hiponatremia hipervolémica, parece lógico que el aumento represente una probabilidad de desarrollo de alteraciones electrolíticas diferente a la disminución o al no cambio en la retención. Por ello debe ponerse atención en las variables que influyen en el aumento o disminución de la retención hídrica en ciertos subgrupos, donde hay respuesta al tratamiento y aun así no disminuye el grado de edema o ascitis.

El uso de diuréticos es una disposición médica o del paciente. Aunque se observó un porcentaje elevado de pacientes que desarrolla hiponatremia en aquellos con uso de diuréticos, considerando las variables que representan a la enfermedad hepática avanzada, la hiponatremia podría presentarse como efecto adverso al medicamento, o en pacientes resistentes al tratamiento, sin embargo, se desconoce si la dosis a la que los toman es la adecuada, o si realmente existe apego al tratamiento. Los pacientes que

están compensados no tienen la indicación de diurético y en consecuencia no consumen, por lo que no desarrollan hiponatremia o el desarrollo de esta es cercano a cero.

Independientemente del uso de diuréticos, aquellos pacientes compensados con MELD score menor en los que no hubo cambio o disminución en el grado de retención hídrica la tasa de desarrollo de hiponatremia fue nula, por lo que deben considerarse herramientas y tomarse en cuenta características que propicien esta disminución en la retención hídrica.

Una de las principales desventajas del estudio es que una baja proporción de pacientes contaban con análisis de orina, por lo que no se obtuvo acceso a datos importantes como la osmolaridad urinaria, el volumen o la cantidad de sodio presente. Estos datos podrían ser indicadores de los niveles de la hormona antidiurética en estos pacientes.

Además, la falta de una variable que indique el cumplimiento al tratamiento no permite diferenciar a los pacientes resistentes o que incumplen el tratamiento, y si esto influye en el desarrollo de hiponatremia.

Considerando que al ser un estudio que partió de una encuesta transversal, podría haberse elegido a los pacientes supervivientes o no haber incluido a los más descompensados debido a la muerte durante el periodo de seguimiento previo y el actual⁶⁴. La población de pacientes ambulatorios incluida en el estudio ya fuera aquellos en los que se tenía la información para realizar el diagnóstico de hiponatremia en algún momento o no, eran en su mayor parte pacientes con cirrosis compensada, en los que la mortalidad esperada a un año es de 1.0-3.4%, en los pacientes con descompensación por ascitis aumenta al 20.0%, y en los que presentan hemorragia variceal, 57.0%.^{1,4} Los pacientes que se seleccionaron fueron aquellos ambulatorios, por lo que se espera que la mayoría sean compensados.

Aunque hubo muchos valores perdidos durante el análisis y cálculo de variables, se observa una constancia hacia el tipo de pacientes de quienes no se tienen datos completos, al evaluar cualquiera de las variables categóricas que se incluyen en los modelos, se puede pensar que son los de mayor descompensación, puesto que se observa una tendencia en el aumento en el riesgo conforme aumentan los valores de las variables como MELD score y el cambio en el grado de ascitis o edema.

Ya que la población incluida en la búsqueda de factores asociados a hiponatremia es similar a la que se excluyó por falta de información para el diagnóstico de hiponatremia en

la encuesta transversal, se puede pensar que representa a la población de pacientes con cirrosis tratada en el hospital.

13. Conclusiones

Las variables que se asocian al desarrollo de hiponatremia hipervolémica además de ser características necesarias para el diagnóstico, son el aumento en los grados de ascitis y edema, que se presentan mayormente en pacientes con descompensación hepática, ya sea bioquímica, o en presencia de ascitis y encefalopatía hepática.

En pacientes descompensados, con aumento o sin cambio en los grados de retención hídrica, en quienes hay empeoramiento bioquímico, evaluado a través del MELD score o los cambios en creatinina, podría pensarse que el desarrollo de hiponatremia se debe a resistencia al tratamiento (ascitis complicada). En aquellos descompensados, en quienes no existe decadencia en la función hepática o renal, pero si un aumento en los grados de retención hídrica debería evaluarse además de la sensibilidad, el apego al tratamiento.

En pacientes compensados, la disminución en los grados de retención hídrica se refiere a la disminución de volumen por edema, en cuya sola presencia también puede haber hiponatremia hipervolémica. La descompensación bioquímica y el aumento en la retención hídrica en estos pacientes son características del avance de la enfermedad, características para las que deberán buscarse opciones de tratamiento que permitan el mantenimiento del paciente en la fase compensada.

14. Referencias bibliográficas

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44(1):217-231.
2. Heidelbaugh J, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician* 2006; 74 (5):756-762.
3. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale, et al. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51 (4): 1445-1449.
4. Zipprich A, García-Tsao G, Rogowski S, et al. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and descompensated cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32(9):1407-1414.
5. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with End-Stage Liver Disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.
6. Heidelbaugh J, Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part II. Complications and Treatment. *Am Fam Physician* 2006; 74 (5):767-76.
7. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007; 56: 1283-1290.
8. Secretaria de Salud. Dirección General de Información en salud. Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2011. En: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_defunciones.html
9. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Annals of Hepatology* 2005;4(1):52-55.
10. Quiroz ME, Flores YN, Aracena B, et al. Estimating the cost of treating patients with liver cirrhosis at the Mexican Social Security Institute. *Salud pública de México*. 2010; 52(6):493-501
11. Méndez- Sánchez N, Aguilar-Ramírez J, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology* 2004; 3(1):30-33.
12. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371 (9615): 838-851.
13. Gines P, Wong F, Smadja-Lew E, et al. Hyponatremia: a major determinant of impaired health-related quality of life in cirrhosis with ascites. [Abstract]. *Hepatology*. 2007; 46(4): 567A.

14. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (11): 3197-3205.
15. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008; 48: 1002-1010.
16. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130: 1135-1143.
17. Heuman DM, Abou-assi GA, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40: 802-810.
18. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359 (10): 1018-1026.
19. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11: 336-343.
20. Angeli P, Wong F, Watson H, et al. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population Survey. *Hepatology*. 2006; 44(6): 1535-1542.
21. Vishwadeep A, Wade JB, Thacker L, et al. Differential impact of hyponatremia and hepatic encephalopathy on health-related quality of life and brain metabolite abnormalities in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59 (3):467-473.
22. Vishwadeep A, Heuman DM, Feldman G, et al. Correction of hyponatremia improves cognition, quality of life, and brain edema in cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62(1):75-82.
23. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382-1389.
24. Wu Q, Shen L, Chu J, et al. Characterization of uncommon portosystemic collateral circulations in patients with hepatic cirrhosis. *Oncology letters* 2015; 9: 347-350.
25. Moller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: Haemodynamic and homeostatic aspects 2014; 20 (42): 15499-15517.
26. Guevara M, Ginès P. Hyponatremia en la cirrosis hepática: patogenia y tratamiento. *EndocrinolNutr* 2010; 57 (2): 15-21.
27. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Eng J Med* 2009; 361: 1279-1290.

28. Pedersen JS, Bendtsen F, Moller S. Management of cirrhotic ascites. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6 (3):124-137.
29. Cárdenas A, Bataller R, Arroyo V. Mechanisms of ascites formation. *Clin Liver Dis*; 2000; 4(2): 447-465.
30. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; 49: 2087-2107.
31. García-Tsao Guadalupe. Ascitis. Fisiopatología y Tratamiento. *Acta Médica Colombiana* 1992; 17 (3):198-200.
32. Verbalis JG. Euvolemic Hyponatremia Secondary to the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. In: *Disorders of Fluid and electrolyte Metabolism. Focus on Hyponatremia*. Front Horm res. Basel, Karger 2019; 52:61-79.
33. Hantman D, Rossier B, Zohlman R, Schier R. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. An alternative treatment to hypertonic saline. *Ann Int Med* 1973;78:870-875.
34. Torres VE, Chaopman AB, devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Eng J Med* 2012; 267:2407-2418.
35. Gu XB, Yang XJ, Zhu HY, et al. Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis. *Gut and liver* 2012; 6 (3): 355-361.
36. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver*. 1993; 13: 156-162.
37. Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR. Advantages of treatment of ascites without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. *Gut*.1978;19:549-553.
38. Gauthier A, Levy VG, Quinton A, et al. Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: A randomized study. *Gut* 1986; 27: 705-709.
39. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, et al. The clinical course of alcoholic cirrhosis: effects of hepatic metabolic capacity, alcohol consumption, and hyponatremia – a historical cohort study. *BMC Research Notes*. 2012; 5 (509):1-6.
40. Correira L, Ferreira R, Correira I, et al. Severe hyponatremia in older patients at admission in an internal medicine department. *Arch Gerontol Geriatr*.2014;59(3):642-647.

41. Kim SE, Jung DM, Park JW, et al. Baseline Renal Function Predicts Hyponatremia in Liver Cirrhosis Patients Treated with Terlipressin for Variceal Bleeding. 2017. *Gastroenterology Research and Practice*; 2017:1-7.
42. Quavi AH, Kamal R, Schrier RW. Clinical use of diuretics in heart failure, cirrhosis, and nephrotic syndrome. *International J Nephrol* 2015: 1-9.
43. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39(3): 841-856.
44. Sherlock S, Senewiratne B, Scott A, Walker JG. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1966: 1049-1052.
45. Eisenmenger WJ, Blondheim SH, Bongiovanni AM, et al. Electrolyte studies on patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1950; 29: 1491-1499.
46. El-Bokl MA, Senousy BE, El-Karmouty KZ, et al. Spot urinary sodium for assessing dietary sodium restriction in cirrhotic ascites. *World J gastroenterol* 2009; 15 (29): 3631-3635.
47. Da Silva OM, Thiele GB, Fayad L, et al. Comparative study of spot urine Na/K ratio and 24-hour urine sodium in natriuresis evaluation of cirrhotic patients with ascites. *GE J Port Gastroenterol* 2014; 21 (1): 15-20.
48. Mendler H, Runyon BA. Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by the spot urine Na⁺/K⁺ ratio in 729 specimens from cirrhotics with ascites: approximately 90% accuracy as compared to 24-hour urine Na⁺ excretion. [Abstract]. *Hepatology* 2002; 36: 222A.
49. Gines P, Cabrera J, Guevara M. Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *GastroenterolHepatol* 2004; 27 (9): 535-544.
50. Scheaffer RL, Mendenhall W, Ott L. Elementos de muestreo. Grupo Editorial Iberoamericana. México, 1987.
51. Freeman D.H. Applied categorical data analysis, New York: Marcel Dekker Inc; 1987.
52. Wicks C, Madden A. A practical guide to nutrition in liver disease. In: Mendenhall (1992), 2nd ed. Birmingham: BDA; 1994.
53. Riella M.C. y Martins C. Nutrición y riñón, 1a ed. México: Ed. Panamericana, 2004.
54. Gómez-Meléndez GA, Ruíz-betanzos R, Sánchez-Pedraza V, et al. Hipotiroidismo. *MedInt Mex.* 2010; 26 (5):462-471.

55. Feinstein AR. Multicategorical Stratification. In: Feinstein AR. Multivariable analysis: An introduction. New Haven, Yale University Press; 1996: 507-528.
56. Neely JG, Cho-Lieu JE, Sequeira SM, et al. Practical Guide to Understanding Multivariable Analyses, Part B: Conjunctive Consolidation. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2012; 148 (3): 359-365.
57. Lee WG, Wells CI, McCall JL, et al. Prevalence of diabetes in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res rev* 2019; 35:e3157.
58. Rudman D, Akgun S, Galambos JT, et al. Observations on the Nitrogen Metabolism of Patients with Portal Cirrhosis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1970; 23 (9):1203-1211.
59. Schlesselman JJ, Stolley PD. Sources of Bias. In: *Case-Control Studies*. Oxford University Press; New York 1982.
60. Javid RA, Ghafoor A, Ahmed I. Hyponatremia: Prevalence of hyponatremia in patients presenting with hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Sug Pak* 2014; 24 (2):135-137.
61. Morando F, Rosi S, Gola E, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: A real life cross-sectional study. *Liver Int* 2015; 35(5):1508-1515.
62. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: A meta-analysis. *Journal of Clinical Care* 2014: 253-259.
63. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011: 60:702-709.
64. Talavera-Piña JO, Roy-García I, Palacios-cruz L, et al. De vuelta a la clínica Métodos I. Diseños de investigación. Mayor calidad de Información, mayor certeza a la respuesta. *Gaceta Médica de México* 2019; 155:1-7.

15. Anexos

15.1 Revisión sistemática

	Términos MESH	Resultados	Relacionados con la pregunta de investigación
Prevalencia de hiponatremia en cirrosis	("Liver Cirrhosis"[Mesh] AND "Hyponatremia"[Mesh] AND "Prevalence"[Mesh])	10	2 (Primera búsqueda)
Hiponatremia en pacientes ambulatorios con cirrosis	, ("Liver Cirrhosis"[Mesh] AND "Hyponatremia"[Mesh] AND "Outpatients"[Mesh])	0	-
Hiponatremia hipervolémica en pacientes con cirrosis	("Liver Cirrhosis"[Mesh] AND "Hyponatremia"[Mesh] AND hypervolemic[All Fields])	14 9 (Tratamiento vaptanos) 2 (Revisiones narrativas) 1 (Guía consenso)	2 (Prevalencia, primera búsqueda)
Hiponatremia euvolémica en pacientes con cirrosis	("Liver Cirrhosis"[Mesh] AND "Hyponatremia"[Mesh] AND euvolemic[All Fields])	8 7 (Búsqueda previa) 1 resumen (artículo en poláco)	-
Hiponatremia hipovolémica en pacientes con cirrosis	("Liver Cirrhosis"[Mesh] AND "Hyponatremia"[Mesh] AND ("hypovolaemia"[All Fields] OR "hypovolemia"[MeSH Terms] OR "hypovolemia"[All Fields]))	9 3 (Búsqueda previa) 3 (Tratamiento) 1 (Hiponatremia como factor de riesgo SHR) 1 (Resumen) 1 (Resumen, artículo en poláco)	-
Factores de riesgo de hiponatremia en cirrosis	((("Liver Cirrhosis"[Mesh] AND "Hyponatremia"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh])	28 3 (Búsqueda previa) 24 (fisiopatología)	24

15.2 Hoja de recolección de datos

Fecha: ____ / ____ / ____ No. Visita: _____ Teléfono: _____ NSS: _____

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: H M Peso (Kg): _____ Talla: _____ m CB _____ cm PCT _____

CMB _____ cAMB _____ C. cadera _____ cm C. cintura _____ cm

Fuerza de mano: Dominante _____ No dominante _____

Diagnóstico: _____ Etiología: VHC VHB OH CBP HGNA Criptogénica Otra: _____

Antecedentes patológicos	DM	Dislipidemias	HTA	VE	Ascitis	EHC	EHM	ECV	Enf. Renal
	HTD	Oftalmológicos	EPOC	Ligadura VE	Hipotiroidismo	HCC	Paracentesis	Otro: _____	

Signos y síntomas:	Edema	Nausea	Ictericia	Vómito	Anorexia	Diarrea	Disgeusia	Estreñimiento	Prurito	Otro: _____

Consumo OH: SI NO Tabaco: SI NO Actividad física: SI NO Cirugía: _____

Medicamento:	Dosis:	Tomas:	Medicamento:	Dosis:	Tomas:
Furosemida			Propranolol		
Espironolactona			Otro:		
Otro:			Otro:		
Otro:			Otro:		
Otro:			Otro:		

Indicación dietética: SI NO Tipo: _____ Quién indica: _____

Duración: _____ Suplemento: SI NO Tipo: Dieta polimérica Caseinato Otro: _____

Módulo de proteína SI NO Tipo: _____

Child-Pugh	1	2	3	Puntaje
Encefalopatía	0	I-II	III-IV	
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada-Grave	
Bilirrubina (mg/dl)	≤2	2-3	>3	
Albúmina /g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8	
TP / INR	1-3 / <1.8	4-6 / 1.8-2.3	>6 / >2.3	

MELD: _____
MELD-Na: _____

Clasificación: **A / B / C**

Total: _____

Endoscopia

Fecha: _____

No. Estudio: _____

VE SÍ NO F0 F1 F2 F3 F4

VG SÍ NO **Fibroscan**

VE y VG SÍ NO Fecha: _____

GPH SÍ NO _____ kpa

Laboratorios

Ultrasonido

Fecha: _____

No. Estudio: _____

Normal: SÍ NO

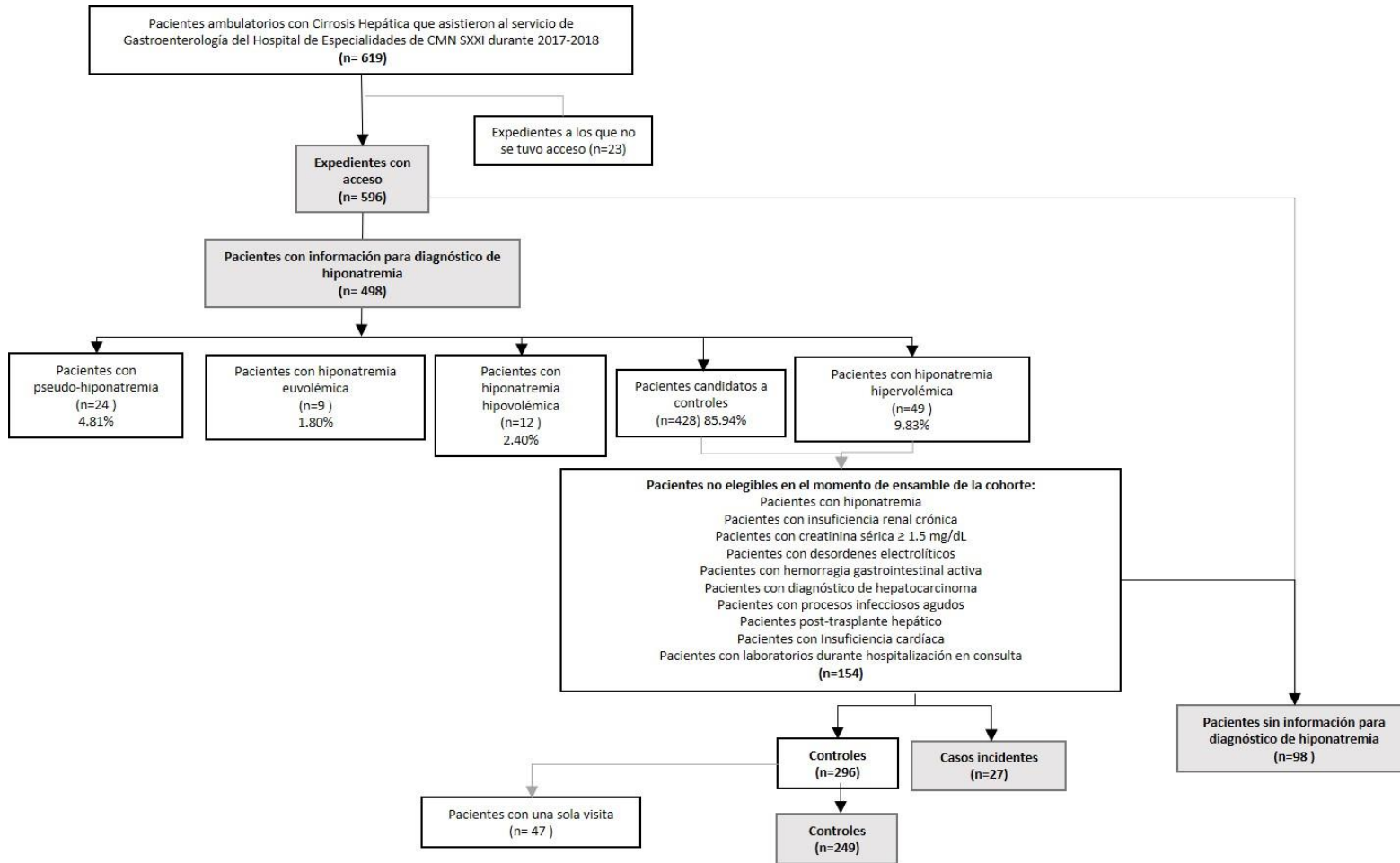
Hallazgos: _____

Glucosa	_____	mg/dL	Leucocitos	_____	10 ³ /μL
Urea	_____	mg/dL	Eritrocitos	_____	10 ³ /μL
Cr	_____	mg/dL	Hemoglobina	_____	g/dL
Colesterol	_____	mg/dL	Hematocrito	_____	%
HDL	_____	mg/dL	Plaquetas	_____	10 ³ /μL
LDL	_____	mg/dL	Neutrófilos	_____	10 ³ /μL/%
Triglicéridos	_____	mg/dL	Linfocitos	_____	10 ³ /μL/%
Proteínas totales	_____	g/dL	Monocitos	_____	10 ³ /μL/%
Albumina	_____	g/dL	Eosinófilos	_____	10 ³ /μL/%
Globulina	_____	g/dL	Basófilos	_____	10 ³ /μL/%
BT	_____	mg/dL	TP	_____	seg
BD	_____	mg/dL	TP-Testigo	_____	seg
BI	_____		TTPA	_____	seg
AST	_____	U/L	TTPA-Testigo	_____	seg
ALT	_____	U/L	INR	_____	
LDH	_____	U/L	AFP	_____	ng/ml
GGT	_____	U/L	T ₃	_____	Ng/dL
FAL	_____	U/L	TSH	_____	μu/ml
Na	_____	mEq/L	Orina		
K	_____	mEq/L	Calcio	_____	mg/dL
Cl	_____	mEq/L	Creatinina	_____	mg/dL
Calcio	_____	mg/dL	Sodio	_____	mEq/L
Magnesio	_____	mg/dL	Potasio	_____	mEq/L
Cinc	_____	mg/dL	Cloro	_____	mEq/L
Amonio	_____	μg/dL	Magnesio	_____	mg/dL
Ácido úrico	_____	mg/dL	Proteínas	_____	g/L
BUN	_____	mg/dL	Fósforo	_____	mg/dL
Hierro	_____	ug/dL	Urea	_____	mg/dL
Ferritina	_____	Ng/dL	Depuración de Cr	_____	ml/min

Análisis dieta:

Energía	_____	Kcal
Adecuación	_____	%
Hidratos de carbono	_____	Kcal/%VET/g
Fibra	_____	g
Proteína	_____	Kcal/%VET/g/g/Kg
Lípidos	_____	Kcal/%VET/g
Sodio	_____	mg

15.3 Diagrama de inclusión



*Pacientes con pseudo-hiponatremia (osmolaridad plasmática ≥ 285 mOsm/L). **Los criterios de inclusión se aplicaron en el estado basal de los pacientes, el cual se tomó una visita antes de la encuesta en la que se determinó la presencia / ausencia de hiponatremia.

15.4 Índices: Reducción de variables

Cuadro 14.4.1 Índice FaseCH- MELD

Índice: MELD- FaseCH	Características	Desarrollo de hiponatremia hipervolémica (%)
FaseCH- MELD I	Pacientes con MELD score ≤ 9 Compensados	0.9
FaseCH- MELD II	Pacientes con MELD score de 10-29 Compensados	7.76
FaseCH- MELD III	Pacientes con MELD score ≤ 9 Una complicación (Ascitis-EHC)	16.66
FaseCH- MELD IV	Pacientes con MELD score de 10-29 Una o dos complicaciones de la cirrosis (Ascitis-EHC)	32.0

Cuadro 15.4.2 Índice Fase CH- MELD-Cambio MELD

Índice: FaseCH- MELD-Cambio MELD	Características	Desarrollo de hiponatremia hipervolémica (%)
FaseCH- MELD- Cambio MELD I	Pacientes con MELD score ≤ 9 Compensados Cambio MELD Q ₁ -Q ₄	0.9
FaseCH- MELD- Cambio MELD II	Pacientes con MELD score ≤ 9 Una complicación (Ascitis-EHC) Cambio MELD Q ₁ -Q ₄ o Pacientes con MELD score de 10-29, Compensados Cambio MELD Q ₁ -Q ₄	7.76
FaseCH- MELD- Cambio MELD III	Pacientes con MELD score de 10-29 Una o dos complicaciones de la cirrosis (Ascitis-EHC) Cambio MELD Q ₁ -Q ₂	27.77
FaseCH- MELD- Cambio MELD IV	Pacientes con MELD score de 10-29 Una o dos complicaciones de la cirrosis (Ascitis-EHC) Cambio MELD Q ₃ -Q ₄	42.10

Cuadro 15.4.3 Índice Fase CH-MELD_Cambio Ascitis-Edema

Índice: FaseCH-MELD-CAE	Características	Desarrollo de hiponatremia hipervolémica (%)
FaseCH-MELD-CAE I	Pacientes con MELD score ≤ 9 Compensados Cambio Ascitis -Edema I-II	0.0
FaseCH-MELD-CAE II	Pacientes con MELD score de 10-29 Compensados Cambio Ascitis-Edema I-II	3.27
FaseCH-MELD-CAE III	Pacientes con MELD score ≤ 9 Compensados Cambio Ascitis -Edema III-IV	12.5
FaseCH-MELD-CAE IV	Pacientes con MELD score de 10-29 Compensados Cambio Ascitis-Edema III-IV o Pacientes con MELD score ≤ 9 Una complicación (Ascitis-EHC) Cambio Ascitis-Edema I-IV	24.0
FaseCH-MELD-CAE V	Pacientes con MELD score de 10-29 Una o dos complicaciones de la cirrosis (Ascitis-EHC) Cambio Ascitis-Edema I-IV	27.58

Cuadro 15.4.4 Índice Fase CH-MELD-Cambio MELD-Cambio Ascitis-Edema

Índice: FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE	Características	Desarrollo de hiponatremia hipervolémica (%)
FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE I	Pacientes con MELD score ≤ 9 Compensados Cambio MELD Q ₁ -Q ₄ Cambio Ascitis-Edema I-II	0.0
FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE II	Pacientes con MELD score ≤ 9 Una complicación (Ascitis-EHC) Cambio MELD Q ₁ -Q ₄ Cambio Ascitis-Edema I-II o Pacientes con MELD score de 10-29 Compensados Cambio MELD Q ₁ -Q ₄ Cambio Ascitis-Edema I-II	3.12
FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE III	Pacientes con MELD score ≤ 9 Compensados Cambio MELD Q ₁ -Q ₄ Cambio Ascitis-Edema III-IV	12.5
FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE IV	Pacientes con MELD score ≤ 9 Una complicación (Ascitis-EHC) Cambio MELD Q ₁ -Q ₄ Cambio Ascitis-Edema III-IV o Pacientes con MELD score de 10-29 Compensados Cambio MELD Q ₁ -Q ₄ Cambio Ascitis-Edema III-IV o Pacientes con MELD score de 10-29 Una o dos complicaciones de la cirrosis (Ascitis-EHC) Cambio MELD Q ₁ -Q ₂ Cambio Ascitis-Edema I-IV	21.95
FaseCH-MELD-Cambio MELD-CAE V	Pacientes con MELD score de 10-29 Una o dos complicaciones de la cirrosis (Ascitis-EHC) Cambio MELD Q ₃ -Q ₄ Cambio Ascitis-Edema I-IV	50.0

Cuadro 15.4.5 Índice Fase CH-MELD-Cambio Creatinina

Índice: FaseCH-MELD-Cambio Cr	Características	Desarrollo de hiponatremia hipervolémica (%)
FaseCH-MELD-Cambio Cr I	Pacientes con MELD score ≤ 9 Compensados Cambio menor, igual o mayor a 0.3 mg/dL de creatinina	0.9
FaseCH-MELD-Cambio Cr II	Pacientes con MELD score de 10-29 Compensados Cambio menor a 0.3 mg/dL de creatinina	6.25
FaseCH-MELD-Cambio Cr III	Pacientes con MELD score de 10-29 Compensados Cambio igual o mayor a 0.3 mg/dL de creatinina o Pacientes con MELD score ≤ 9 Una complicación (Ascitis-EHC) Cambio menor, igual o mayor a 0.3 mg/dL de creatinina	21.05
FaseCH-MELD-Cambio Cr IV	Pacientes con MELD score de 10-29 Una o dos complicaciones de la cirrosis (Ascitis-EHC) Cambio menor, igual o mayor a 0.3 mg/dL de creatinina	32.0

15.5 Consolidación conjuntiva: Reducción de variables

15.5.1 Consolidación: Fase compensación por número de complicaciones (Ascitis-EHC)-MELD

Categoría	Fase compensada (n=214)	Fase descompensada por una complicación (n=57)	Fase descompensada por 2 complicaciones (n=5)	Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68%
	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=205)	Hiponatremia (n=16) No hiponatremia (n=41)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=3)	Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	1/111 (0.9)	2/12 (16.66)	-	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	8/103 (7.76)	14/45 (31.11)	2/5 (40.0)	24/153 (15.68)
	P=0.031	P=0.322	P=NC	
Gradiente B (Fase compensación) 4.20% a 40.0%	9/214 (4.20)	16/57 (28.07)	2/5 (40.0)	27/276 (9.78)

Índice: MELD-FaseCH	Valores por celda	Gradiente	p
FaseCH-MELD I	1/111	1/111 (0.9)	Referencia
FaseCH-MELD II	8/103	8/103 (7.76)	0.031
FaseCH-MELD III	2/12	2/12 (16.66)	0.017
FaseCH-MELD IV	2 + 14 / 5 + 45	16/50 (32.0)	<0.001

15.5.2 Consolidación: Fase compensación por número de complicaciones (Ascitis-EHC)- MELD-Cambio MELD (50° percentil)

	FaseCH-MELD I (n=111)	FaseCH-MELD II (n=103)	FaseCH-MELD III (n=12)	FaseCH-MELD IV (n=50)		Gradiente A (Cambio MELD) 8.28% a 12.63%
	Hiponatremia (n=1)	Hiponatremia (n=8)	Hiponatremia (n=2)	Hiponatremia (n=16)		
	No hiponatremia (n=110)	No hiponatremia (n=95)	No hiponatremia (n=10)	No hiponatremia (n=34)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Categoría						
Q₁-Q₂ (n=181)	1/68 (1.47)	5/70 (7.14)	0/7 (0.0)	10/36 (27.77)	P<0.001	15/181 (8.28)
Q₃-Q₄ (n=95)	0/43 (0.0)	3/33 (9.09)	2/5 (40.0)	6/14 (42.85)	P<0.001	12/95 (12.63)
	P=0.816	P=0.960	P=0.152	P=0.330		
Gradiente B (FaseCH-MELD) 0.9% a 32.0%	1/111 (0.9)	8/103 (7.76)	2/12 (16.66)	16/50 (32.0)		27/276 (9.78)

Índice MELD-FaseCH -Cambio MELD	Valores por celda	Gradiente	p
FaseCH-MELD -Cambio MELD I	0 + 1 / 43 + 68	1 / 111 (0.9)	Referencia
FaseCH-MELD -Cambio MELD II	3 + 5 + 0 / 33 + 70 + 7	8/110 (7.76)	0.040
FaseCH-MELD -Cambio MELD III	10/36	10/36 (27.77)	<0.001
FaseCH-MELD -Cambio MELD IV	6 + 2 / 14 + 5	8/19 (42.10)	<0.001

15.5.3 Consolidación: Fase compensación por número de complicaciones (Ascitis-EHC)-MELD- Cambio Creatinina

Categoría	FaseCH-MELD I (n=111)	FaseCH-MELD II (n=103)	FaseCH-MELD III (n=12)	FaseCH-MELD IV (n=50)	Gradiente A (Cambio Creatinina) 8.74% a 30.76%	Desenlace Hiponatremia No (%)
	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=110)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=95)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=10)	Hiponatremia (n=16) No hiponatremia (n=34)		
Menor a 0.3 mg/dL (n=263)	1/110 (0.9)	6/96 (6.25)	2/11 (18.18)	14/46 (30.43)	<0.001	23/263 (8.74)
Mayor o igual a 0.3 mg/dL (n=13)	0/1 (0.0)	2/7 (28.57)	0/1 (0.0)	2/4 (50.0)	P=0.659	4/13 (30.76)
	P=1.000	P=0.091	P=1.000	P=0.584		
Gradiente B (FaseCH- MELD) 0.9% a 32.0%	1/111 (0.9)	8/103 (7.76)	2/12 (16.66)	16/50 (32.0)		27/276 (9.78)

Índice MELD-FaseCH -Cambio MELD	Valores por celda	Gradiente	p
FaseCH-MELD-Cambio Cr I	0 + 1 / 110 + 1	1 / 111 (0.9)	Referencia
FaseCH-MELD-Cambio Cr II	6/96	6/96 (6.25)	0.050
FaseCH-MELD-Cambio Cr III	2 + 2 + 0 / 11 + 7 + 1	4/19 (21.05)	0.001
FaseCH-MELD-Cambio Cr IV	2 + 14 / 46 + 4	16/50 (32.0)	<0.001

15.5.4 Consolidación: Fase compensación por número de complicaciones (Ascitis-EHC)-MELD-Índice de cambio ascitis edema

	FaseCH-MELD I (n=111)	FaseCH-MELD II (n=103)	FaseCH-MELD III (n=12)	FaseCH-MELD IV (n=50)		Gradiente A (FaseCH-MELD) 4.79% a 25.0%
Categoría	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=110)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=95)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=10)	Hiponatremia (n=16) No hiponatremia (n=34)		Desenlace Hiponatremia No (%)
I-II (n=146)	0/63 (0.0)	2/61 (3.27)	1/5 (20.0)	4/17 (23.52)	P<0.001	7/146 (4.79)
III-IV (n=40)	1/8 (12.5)	4/18 (22.22)	1/2 (50.0)	4/12 (33.33)	P=0.603	10/40 (25.0)
	P=0.225	P=0.044	P=1.000	P=0.865		
Missing (n=90)	0/40 (0.0)	2/24 (8.33)	0/5 (0.0)	8/21 (38.09)	P<0.001	10/90 (11.11)
	P=0.001	P=0.030	P=0.267	P=0.628		
Gradiente B (Cambio AE) 0.9% a 32.0%	1/111 (0.9)	8/103 (7.76)	2/12 (16.66)	16/50 (32.0)		27/276 (9.78)

Índice MELD-FaseCH -Cambio AE	Valores por celda	Gradiente	p
FaseCH-MELD-Cambio AE I	0/63	0/63 (0.0)	Referencia
FaseCH-MELD-Cambio AE II	2/61	2/61 (3.27)	0.239
FaseCH-MELD-Cambio AE III	1/8	1/8 (12.5)	0.112
FaseCH-MELD-Cambio AE IV	1 + 1 + 4 / 2 + 5 + 18	6/25 (24.0)	<0.001
FaseCH-MELD-Cambio AE V	4 + 4 / 12 + 17	8 / 29 (27.58)	<0.001

15.5.4.1 Consolidación: Fase compensación por número de complicaciones (Ascitis-EHC)-MELD-Índice de cambio ascitis edema

Categoría	FaseCH-MELD I (n=71)	FaseCH-MELD II (n=79)	FaseCH-MELD III (n=7)	FaseCH-MELD IV (n=29)	Gradiente A (FaseCH-MELD) 4.79% a 25.0%	Desenlace Hiponatremia No (%)
	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=70)	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=73)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=5)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=21)		
I-II (n=146)	0/63 (0.0)	2/61 (3.27)	1/5 (20.0)	4/17 (23.52)	P<0.001	7/146 (4.79)
III-IV (n=40)	1/8 (12.5)	4/18 (22.22)	1/2 (50.0)	4/12 (33.33)	P=0.603	10/40 (25.0)
	P=0.225	P=0.044	P=1.000	P=0.865		
Gradiente B (Cambio A-E) 1.4% a 28.57%**	1/71 (1.40)**	6/73 (7.59)**	2/7 (28.57)**	8/29 (27.58)**		27/276 (9.78)*

*Considera los valores missing, **los gradientes que consideran las categorías missing se muestran en el apéndice 8.4.5.3.

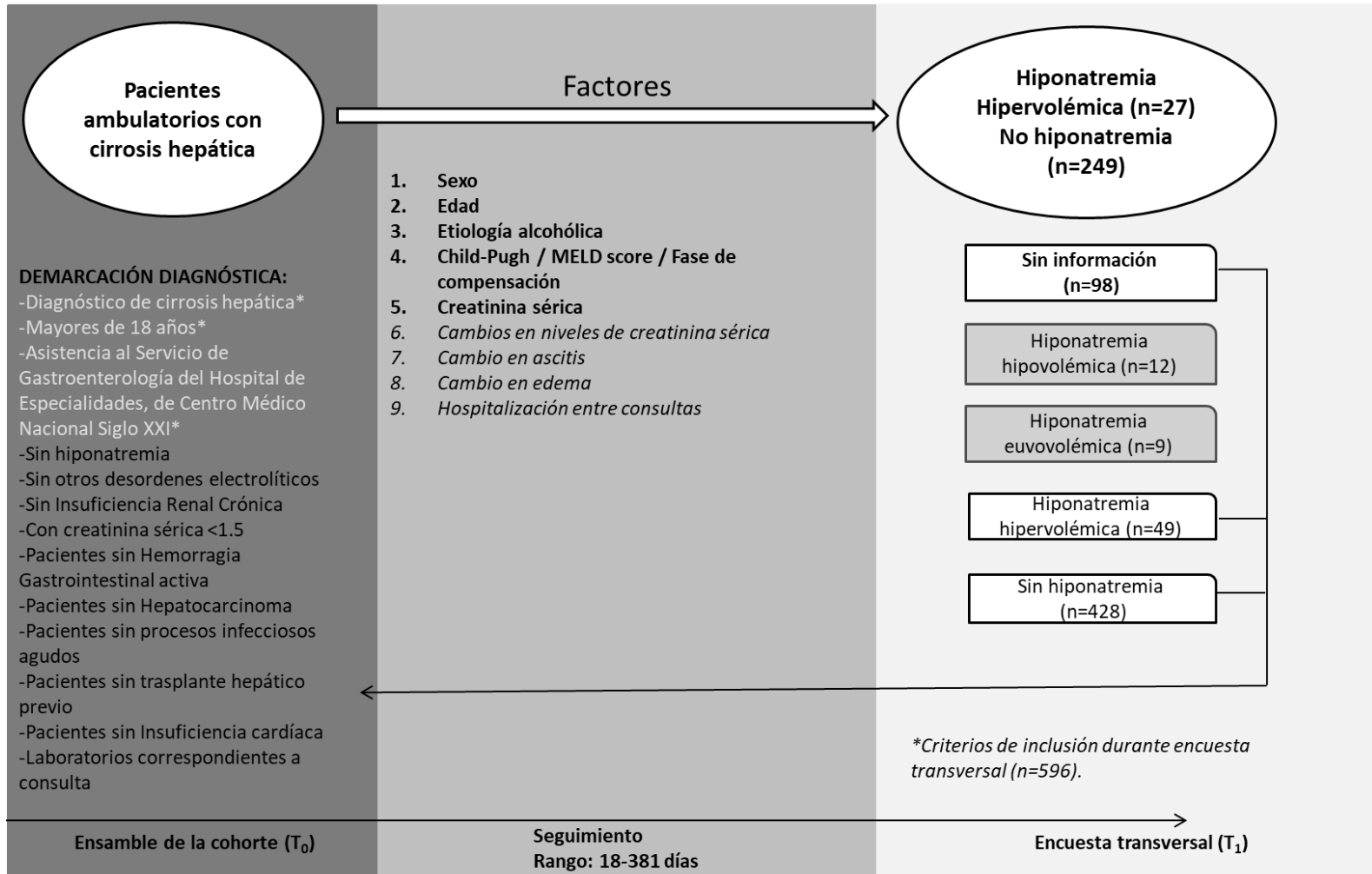
Índice MELD-FaseCH -Cambio AE	Valores por celda	Gradiente	p
FaseCH-MELD -Cambio AE I	0/63	0/63 (0.0)	Referencia
FaseCH-MELD -Cambio AE II	2/61	2/61 (3.27)	0.239
FaseCH-MELD -Cambio AE III	1/8	1/8 (12.5)	0.112
FaseCH-MELD -Cambio AE IV	1 + 1 + 4 / 2 + 5 + 18	6/25 (24.0)	<0.001
FaseCH-MELD -Cambio AE V	4 + 4 / 12 + 17	8 / 29 (27.58)	<0.001

15.5.5 Consolidación: MELD-Fase compensación por número de complicaciones (Ascitis-EHC)- Cambio MELD (50° percentil)-Índice de cambio ascitis edema

Categoría	FaseCH-MELD-Cambio MELD I (n=111)	FaseCH-MELD-Cambio MELD II (n=110)	FaseCH-MELD-Cambio MELD III (n=36)	FaseCH-MELD-Cambio MELD IV (n=19)	P	Gradiente A (Cambio A-E) 4.79% a 25.0%
	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=110)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=102)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=26)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=11)		Desenlace Hiponatremia No (%)
I-II (n=146)	0/63 (0.0)	2/64 (3.12)	2/12 (16.66)	3/7 (42.85)	P<0.001	7/146 (4.79)
III-IV (n=40)	1/8 (12.5)	4/19 (21.05)	3/10 (30.0)	2/3 (66.66)	P=0.393	10/40 (25.0)
	P=0.113	P=0.023	P=0.816	P=1.000		
Missing (n=90)	0/40 (0.0)	2/27 (7.40)	5/14 (35.71)	3/9 (33.33)	P<0.001	10/90 (11.11)
	P=0.002	P=0.030	P=0.746	P=0.598		
Gradiente B (FaseCH-MELD-CambioMELD) 0.9% a 42.1%		8/110 (7.27)	10/36 (27.77)	8/19 (42.10)		27/276 (9.78)

Fase CH-MELD-Cambio MELD	Valores por celda	Gradiente	p
FaseCH -MELD-Cambio MELD-CAE I	0/63	0/63 (0.0)	Referencia
FaseCH -MELD-Cambio MELD-CAE II	2/64	2/64 (3.12)	0.503
FaseCH -MELD-Cambio MELD-CAE III	1/8	1/8 (12.5)	0.225
FaseCH -MELD-Cambio MELD-CAE IV	4 + 2 + 3 / 19 + 12 + 10	9/41 (21.95)	<0.001
FaseCH -MELD-Cambio MELD-CAE V	3 + 2 / 7 + 3	5/10 (50.0)	<0.001

15.6 Modelo arquitectónico



15.7 Análisis bivariado con variables sin compresión entre categorías, variables componentes, y modificadas en el punto de corte.

Variable	Con hiponatremia (n=27)	Sin hiponatremia (n=249)	RR I.C 95%	p
Child-Pugh^a				
A	5 (18.51)	170 (68.27)		
B	9 (33.33)	65 (26.10)	4.70 (1.52-14.57)	0.006
C	2 (7.40)	4 (1.60)	17.0 (2.50-115.52)	0.018
MELD score				
≤9	3 (11.11)	120 (48.19)		
10-19	23 (85.18)	125 (50.20)	7.36 (2.15-25.15)	<0.001
20-29	1 (3.70)	4 (1.60)	10 (0.89-118.54)	0.149
Grado de ascitis				
Ausente	16 (59.25)	213 (85.54)		
Leve	5 (18.51)	21 (8.43)	3.17 (1.05-9.51)	0.048
Moderada-Grave	6 (22.22)	15 (6.02)	5.32 (1.81-15.59)	0.005
Grado EHC				
Ausente	18 (66.66)	238 (95.58)		
Grado I a III	9 (33.33)	11 (4.42)	10.81 (3.96-29.48)	<0.001
Creatinina basal				
Normal	26 (96.3)	240 (96.4)		
Elevada*	1 (3.7)	9 (3.6)	1.02 (0.12-8.42)	0.981
Albúmina^b				
≥3.5 mg/dL	7 (25.92)	169 (67.87)		
<3.5 mg/dL	11 (40.74)	68 (27.30)	3.90 (1.45-10.49)	0.004
Bilirrubina				
≤2 mg/dL	21 (77.77)	193 (77.51)		
2-3 mg/dL	2 (7.40)	32 (12.85)	0.57 (0.12-2.56)	0.750
>3 mg/dL	4 (14.81)	24 (9.63)	1.53 (0.48-4.83)	0.506
Bilirrubina				
≤1.1 mg/dL	4 (14.81)	101 (40.56)		
>1.1 mg/dL	23 (85.19)	148 (59.43)	3.92 (1.31-11.68)	0.009
INR				
<1.8	27 (100.0)	241 (96.8)		
≥ 1.8	0 (0.0)	8 (3.2)	0.89 (0.86-0.93)	1.000
Creatinina				
Normal	23 (85.18)	236 (94.78)		
Elevada*	4 (14.81)	13 (5.22)	3.15 (0.95-10.47)	0.071
Índice de cambio Ascitis-edema^{**c}				
I	6 (22.22)	105 (42.16)		
II	1 (3.70)	34 (13.65)	0.51 (0.06-4.42)	1.000
III	8 (29.62)	27 (10.84)	5.18 (1.65-16.21)	0.005
IV	2 (7.40)	3 (1.20)	11.66 (1.62-85.59)	0.038

*Creatinina elevada (>1.3 mg/dL y >1.1 mg/dL para Hombres y mujeres, respectivamente). ***Variable creada a partir de la unión de las variables respecto a los cambios en volumen por edema y ascitis. Missing: 11/27 (40.74%) / 10/249 (4.01%)^a; 9/27 (33.33%) / 12/249 (4.81%)^b; 10/27 837.03% / 80/249 (32.12%)^c.

15.8 Análisis bivariado con valores “Missing”

Variable	Con hiponatremia (n=27)	Sin hiponatremia (n=249)	OR I.C 95%	p
Peso basal				
Normal	9 (33.33)	59 (24.1)		
Missing	10 (37.03)	74 (30.2)	0.88 (0.33-2.32)	0.805
Child-Pugh				
A	5 (18.5)	170 (68.3)	37.4 (10.88-	
Missing	11 (40.7)	10 (4.1)	128.54)	<0.001
Edema				
Sin edema	14 (51.9)	130 (52.2)		
Missing	10 (37.0)	74 (29.7)	1.25 (0.53-2.96)	0.604
Albúmina				
≥3.5 mg/dL	7 (25.9)	169 (67.9)	18.10	
Missing	9 (33.3)	12 (4.8)	(5.74-57.08)	<0.001
Cambio en volumen de ascitis				
Sin cambio	14 (51.85)	148 (59.43)		
Missing	2 (7.40)	75 (30.12)	0.28 (0.06-1.27)	0.100
Cambio volumen de edema				
Sin cambio	9 (33.33)	121 (48.6)		
Missing	10 (37.03)	80 (32.1)	1.68 (0.65-4.31)	0.277
Hospitalización entre consultas				
No	17 (63.0)	154 (61.8)		
Si	8 (29.6)	85 (34.1)	0.85 (0.35-2.05)	0.723
Índice de cambio*				
I	6 (22.2)	105 (42.2)		
Missing	10 (37.0)	80 (32.7)	2.18 (0.76-6.27)	0.137

* Variable creada a partir de la unión de las variables respecto a los cambios en volumen por edema y ascitis.

15.9 Análisis multivariable: Modelaje con variables propuestas *a-priori*:

15.9.1 Variables del estado basal asociadas al desarrollo de hiponatremia hipervolémica (Parte 1).

	Modelo 15.9.1.1.		Modelo 15.9.1.2		Modelo 15.9.1.3		Modelo 15.9.1.4	
Variable	RR (I.C. 95%)	p	RR (I.C. 95%)	p	RR (I.C. 95%)	p	RR (I.C. 95%)	p
Sexo	1		1		1		1	
Hombre	2.59		2.46		2.27		1.98	
Mujer	(0.91-7.34)	0.072	(0.86-7.04)	0.093	(0.78-6.60)	0.131	(0.63-6.28)	0.241
Edad	1		1		1		1	
< 65 años	0.60		0.58		0.52		0.46	
≥ 65 años	(0.20-1.80)	0.365	(0.19-1.74)	0.337	(0.17-1.58)	0.252	(0.13-1.55)	0.212
Etiología	1		1		1		1	
Otra*	2.76		2.76		3.02		1.56	
Alcohólica	(0.51-14.74)	0.233	(0.51-14.84)	0.236	(0.50-18.03)	0.225	(0.18-13.21)	0.683
Albúmina	1		1		1		1	
≥3.5	3.64		3.16		2.32		2.76	
>3.5	(1.34-9.86)	0.011	(1.11-8.93)	0.030	(0.78-6.84)	0.127	(0.86-8.86)	0.087
Bilirrubina			1		1		1	
≤ 1.1			1.70		1.81		1.38	
> 1.1			(0.50-5.70)	0.390	(0.53-6.17)	0.340	(0.37-5.04)	0.623
Grado de ascitis					1		1	
Ausente					2.80		3.16	
Leve					(0.83-9.39)	0.095	(0.88-11.37)	0.078
Moderada-Grave					3.61		4.10	
					(1.01-12.86)	0.047	(1.04-16.16)	0.043
EHC**							1	
Ausente							12.92 (3.59-46.50)	<0.001
I-III								
R² de Cox y Snell	0.103		0.106		0.123		0.170	
R² de Nagelkerke	0.218		0.223		0.259		0.358	

*Otra etiología diferente a alcohol; ** Encefalopatía hepática clínica. Modelo VII: Categoría "Missing" de la variable albúmina, RR 15.74 (I.C. 95% 4.84-51.18 p<0.001); Modelo VIII: Categoría "Misisng" de la variable albúmina, RR 12.52 (I.C. 95% 3.54-44.27 p<0.001); Modelo IX: Categoría "Missing" de la variable albúmina, RR 11.00 (I.C. 95% 3.00-40.26 p<0.001); Modelo X: Categoría "Missing" de la variable albúmina, RR 12.72 (I.C. 95% 3.10-52.17 p<0.001).

Variables del estado basal asociadas al desarrollo de hiponatremia hipervolémica (Parte 2).

Modelo 15.9.1.5		
Variable	RR (I.C. 95%)	p
Sexo		
Hombre	1	
Mujer	2.13 (0.67-6.76)	0.200
Edad		
< 65 años	1	
≥ 65 años	0.39 (0.11-1.34)	0.138
Etiología		
Otra*	1	
Alcohólica	2.66 (0.38-18.44)	0.321
Albúmina		
≥3.5	1	
>3.5	2.80 (0.86-9.06)	0.086
Bilirrubina		
≤ 1.1	1	
> 1.1	1.51 (0.41-5.56)	0.529
Descompensación por		
Compensado	1	
Ascitis	5.36 (1.71-16.74)	0.004
EHC	20.97 (5.10-86.25)	<0.001
Ascitis-EHC	5.53 (0.55-55.47)	0.146
R² de Cox y Snell	0.176	
R² de Nagelkerke	0.372	

Categoría "Misisng" de la variable albúmina, RR 12.88 (I.C. 95% 3.09-53.62 p<0.001).

15.9.2 Variables del estado basal y cambios asociados al desarrollo de hiponatremia hipervolémica (Parte 1).

Variable	Modelo	p	Modelo	p	Modelo	p
	15.9.2.1		15.9.2.2		15.9.2.3	
	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)		RR (IC 95%)	
Sexo						
Hombre	1		1		1	
Mujer	2.36 (0.72-7.69)	0.153	1.19 (0.28-4.93)	0.805	0.80 (0.15-4.10)	0.792
Edad						
< 65 años	1		1		1	
≥ 65 años	0.33 (0.09-1.21)	0.096	0.28 (0.07-1.10)	0.070	0.19 (0.04-0.99)	0.050
Etiología						
Otra*	1		1		1	
Alcohólica	2.94 (0.39-21.81)	0.290	2.72 (0.37-19.66)	0.321	3.63 (0.37-35.48)	0.268
Albúmina						
≥3.5	1		1		1	
>3.5	2.55 (0.78-8.36)	0.120	2.12 (0.60-7.38)	0.238	2.42 (0.57-10.23)	0.228
Bilirrubina						
≤ 1.1	1		1		1	
> 1.1	1.58 (0.42-5.89)	0.491	1.69 (0.42-6.69)	0.452	2.06 (0.43-9.77)	0.360
Descompensación por						
Compensado	1		1		1	
Ascitis	5.44 (1.74-17.00)	0.004	5.00 (1.46-17.03)	0.010	6.12 (1.35-27.78)	0.019
EHC	21.26 (5.12-88.33)	<0.001	56.68 (6.20-517.67)	<0.001	3.43 (0.14-82.75)	0.447
Ascitis-EHC	4.67 (0.45-48.10)	0.195	5.67 (0.48-66.63)	0.167	4.06 (0.24-66.98)	0.327
Cambio creatinina						
Cambio < 0.3 mg/dL	1		1		1	
Cambio ≥ 0.3 mg/dL	3.71 (0.80-17.07)	0.092	3.64 (0.73-17.98)	0.113	8.45 (1.36-52.46)	0.022
Cambio edema						
Sin cambio			1		1	
Disminución			0.92 (0.10-8.49)	0.753	2.18 (0.20-22.92)	0.514
Aumento			4.79 (1.24-18.51)	0.023	6.79 (1.49-30.81)	0.013
Cambio en ascitis						
Sin cambio					1	
Disminución					0.21 (0.01-2.90)	0.214
Aumento					4.55 (1.03-20.06)	0.045
R² de Cox y Snell	0.184		0.205		0.254	
R² de Nagelkerke	0.389		0.433		0.538	

*Otra etiología diferente a alcohol; ** Encefalopatía hepática clínica. Modelo XII: Categoría "Missing" de la variable albúmina, RR 10.55 (I.C. 95% 2.48-44.80 p=0.001); Modelo XIII: Categoría "Missing" de la variable albúmina, RR 12.11 (I.C. 95% 2.59-56.60 p=0.002); Categoría "Missing" de la variable cambio en edema, RR 0.42 (I.C. 95% 0.05-3.22 p=0.407); Modelo XIV: Categoría "Missing" de la variable albúmina, RR 9.87 (I.C. 95% 1.66-58.56 p=0.012); Categoría "Missing" de la variable cambio edema, RR 22.94 (I.C. 95 % 0.82-635.53 p=0.064); Categoría "Missing" de la variable cambio ascitis, RR 0.01 (I.C. 95% 0.001-0.34 p=0.009).

15.9.2 Variables del estado basal y cambios asociados al desarrollo de hiponatremia hipervolémica (Parte 2).

Variable	Modelo 15.9.2.4		Modelo 15.9.2.5	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
Sexo				
Hombre	1		1	
Mujer	1.12 (0.26-4.85)	0.872	1.20 (0.28-5.05)	0.799
Edad				
< 65 años	1		1	
≥ 65 años	0.26 (0.06-1.07)	0.063	0.27 (0.07-1.07)	0.276
Etiología				
Otra*	1		1	
Alcohólica	2.89 (0.39-21.27)	0.297	2.88 (0.39-21.20)	0.297
Albúmina				
≥3.5	1		1	
>3.5	1.82 (0.49-6.81)	0.369	1.88 (0.53-6.72)	0.327
Bilirrubina				
≤ 1.1	1		1	
> 1.1	1.75 (0.43-7.17)	0.433	1.62 (0.41-6.35)	0.487
Descompensación por				
Compensado	1		1	
Ascitis	4.55 (1.21-17.09)		4.14 (1.20-14.26)	0.024
EHC	58.77 (6.31-547.45)	0.025	54.95 (6.05-500.03)	<0.001
Ascitis-EHC	6.64 (0.55-79.94)	<0.001	5.72 (0.49-66.34)	0.163
Creatinina final				
Cambio < 0.3 mg/dL	1		1	
Cambio ≥ 0.3 mg/dL	3.92 (0.70-21.84)	0.118	4.73 (0.94-23.73)	0.058
Índice de cambio E-A				
I	1		1	
II	0.50 (0.04-5.36)			
III	3.83 (0.92-15.87)	0.558		
IV	14.53 (1.22-173.06)	0.064		
Índice de cambio E-A				
I-II			1	
III-IV			5.51 (1.57-19.34)	0.008
R² de Cox y Snell	0.215		0.210	
R² de Nagelkerke	0.454		0.445	

*Otra etiología diferente a alcohol; ** Encefalopatía hepática clínica. Modelo XV: Categoría "Missing" de la variable albúmina, RR 10.45 (I.C. 95% 2.24-48.74 p=0.003); Categoría "Missing" de la variable índice de cambio E-A, RR 0.43 (0.05-3.61 p=0.440). Modelo XVI: Categoría "Missing" de la variable albúmina, RR 10.70 (I.C. 95% 2.41-47.55 p=0.002); Categoría "Missing" de la variable índice de cambio E-A, RR 0.53 (0.06-4.29 p=0.559).

15.10 Consolidación conjunta: Variable por variable

15.10.1 Sexo

15.10.1.1 Sexo-Etiología

Categoría	Otra etiología (n=260)	OH (n=16)	P	Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
	Hiponatremia (n=24) No hiponatremia (n=236)	Hiponatremia (n=3) No hiponatremia (n=13)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Hombre (n=120)	5/106 (4.71)	2/14 (14.28)	P=0.151	7/120 (5.83)
Mujer (n=156)	19/174 (10.91)	1/2 (50.0)	P=0.083	20/156 (12.82)
	P=0.148	P=0.350		
Gradiente B (Etiología) 7.46% a 10.52%	5/67 (7.46)	22/209 (10.52)		27/276 (9.78)

Se evaluó la colinealidad inefectiva $\left\{ \begin{matrix} 106 & 14 \\ 174 & 2 \end{matrix} \right\}$ (p<0.001) positiva. $X^2=15.47$; $\Phi^2= 0.056$; $\Phi= 0.23$.

15.10.1.2 Consolidación: Sexo-Hiperbilirrubinemia

Categoría	Hombre (n=120)	Mujer (n=256)	P	Gradiente A (Bilirrubina) 3.80% a 13.45%
	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=62)	Hiponatremia (n=22) No hiponatremia (n=187)		Desenlace Hiponatremia No (%)
No hiperbilirrubinemia (n=105)	2/56 (3.57)	2/49 (4.08)	P=1.000	4/105 (3.80)
Hiperbilirrubinemia (n=171)	5/64 (7.81)	18/107 (16.82)	P=0.094	23/171 (13.45)
	P=0.549	P=0.051		
Gradiente B (Sexo) 7.46% a 10.52%	5/67 (7.46)	22/209 (10.52)		27/276 (9.78)

Se evaluó colinealidad inefectiva $\left\{ \begin{matrix} 56 & 49 \\ 64 & 107 \end{matrix} \right\}$, positiva (p=0.009). $X^2=6.69$; $\Phi^2= 0.024$; $\Phi= 0.15$.

15.10.1.3 Sexo-Child-Pugh

	Child-Pugh A (n=175)	Child-Pugh B-C (n=80)		Missing (n=21)		Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
Categoría	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=170)	Hiponatremia (n=11) No hiponatremia(n=69)		Hiponatremia (n=11) No hiponatremia (n=10)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Hombre (n=120)	2/82 (2.43)	4/33 (12.12)	P=0.099	1/5 (20.0)	P=0.052	7/120 (5.83)
Mujer (n=156)	3/93 (3.22)	7/47 (14.89)	P=0.029	10/16 (62.5)	P<0.001	20/156 (12.82)
	P=0.886	P=1.000		P=0.149		
Gradiente B (Child-Pugh) 2.85% a 13.75%	5/175 (2.85)	11/80 (13.75)		11/21 (52.38)		27/276 (9.78)

15.10.1.4 Sexo-MELD

	MELD ≤9 (n=123)	MELD 10-29 (n=153)		Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
Categoría	Hiponatremia (n=3) No hiponatremia (n=120)	Hiponatremia (n=24) No hiponatremia (n=129)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Hombre (n=120)	0/56 (0.0)	7/64 (10.93)	P= 0.020	7/120 (5.83)
Mujer (n=156)	3/67 (4.47)	17/89 (19.10)	P= 0.006	20/156 (12.82)
	P=0.309	P=0.252		
Gradiente B (MELD) 2.19% a 10.92%	3/123 (2.43)	24/153 (15.68)		27/276 (9.78)

Se evaluó la colinealidad inefectiva $\left\{ \begin{matrix} 89 \\ 64 \end{matrix} \middle| \begin{matrix} 67 \\ 56 \end{matrix} \right\}$ (p=0.537) negativa. $X^2= 0.37$; $\Phi^2= 0.0013$; $\Phi= 0.03$.

15.10.1.5 Sexo-Fase compensación

Categoría	Fase compensada (n=214)	Fase descompensada (n=62)	P	Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=205)	Hiponatremia (n=18) No hiponatremia (n=44)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Hombre (n=120)	3/100 (3.0)	4/20 (20.0)	P=0.015	7/120 (5.83)
Mujer (n=156)	6/114 (5.26)	14/42 (33.33)	P<0.001	20/156 (12.82)
	P=0.630	P=0.434		
Gradiente B (Fase compensación) 4.20% a 29.06%	9/214 (4.20)	18/62 (29.06)		27/276 (9.78)

15.10.1.6 Sexo-Grado ascitis

Categoría	Ausente (n=229)	Ascitis leve (n=26)	Ascitis Moderada-Grave (n=21)	P	Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
	Hiponatremia (n=16) No hiponatremia (n=213)	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=21)	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=15)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Hombre (n=120)	5/105 (4.76)	2/7 (28.57)	0/8 (0.0)	P=0.026	7/120 (5.83)
Mujer (n=156)	11/124 (8.87)	3/19 (15.78)	6/13 (46.15)	P<0.001	20/156 (12.82)
	P=0.339	P=0.863	P=0.076		
Gradiente B (Grado ascitis) 6.98% a 28.57%	16/229 (6.98)	5/26 (19.23)	6/21 (28.57)		27/276 (9.78)

15.10.1.7 Sexo-EHC

	Sin EHC (n=257)	EHC I-III (n=19)		Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
Categoría	Hiponatremia (n=18) No hiponatremia (n=239)	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=10)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Hombre (n=120)	5/114 (4.38)	7/13 (53.84)	P<0.001	7/120 (5.83)
Mujer (n=156)	13/143 (9.09)	2/6 (33.33)	P=0.112	20/156 (12.82)
	P=0.222	P=0.735		
Gradiente B (EHC) 7.00% a 47.36%	18/257 (7.00)	9/19 (47.36)		27/276 (9.78)

15.10.1.8 Sexo-Hipoalbuminemia

	Hipoalbuminemia (n=79)	No hipoalbuminemia (n=176)		Missing (n=21)	Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
Categoría	Hiponatremia (n=11) No hiponatremia (n=68)	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=169)		Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=12)	Desenlace Hiponatremia No (%)
Mujer (n=156)	6/48 (12.5)	6/94 (5.31)	P=0.215	8/14 (57.14)	20/156 (12.82)
Hombre (n=120)	5/31 (16.12)	1/82 (1.21)	P<0.001	1/7 (14.28)	7/120 (5.83)
	P=0.903	P=0.173		P=0.161	
Gradiente B (Hipoalbuminemia) 3.27% a 16.17%	11/68 (16.17)	7/176 (3.27)		9/21 (42.85)	27/276 (9.78)

15.10.1.9 Sexo-Cambio creatinina

	Cambio Cr <0.3 mg/dL (n=263)	Cambio Cr ≥0.3 mg/dL (n=13)		Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
Categoría	Hiponatremia (n=23) No hiponatremia (n=240)	Hiponatremia (n=4) No hiponatremia (n=9)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Hombre (n=120)	5/113 (4.42)	2/7 (28.57)	P=0.070	7/120 (5.83)
Mujer (n=156)	18/150 (12.0)	2/6 (33.33)	P=0.363	20/156 (12.82)
	P=0.078	P=1.000		
Gradiente B (Cambio creatinina) 8.74% a 30.76%	23/263 (8.74)	4/13 (30.76)		27/276 (9.78)

15.10.1.10 Sexo-Cambio ascitis

	Sin cambio (n=162)	Disminución (n=16)	Aumento (n=21)		Missing (n=77)		Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
Categoría	Hiponatremia (n=14) No hiponatremia (n=148)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=15)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=11)		Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=75)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Hombre (n=120)	3/45 (6.66)	0/2 (0.0)	2/2 (100.0)	P<0.001	2/71 (2.81)	P<0.001	7/120 (5.83)
Mujer (n=156)	11/117 (9.40)	1/14 (7.14)	8/19 (42.10)	P<0.001	0/6 (0.0)	P<0.001	20/156 (12.82)
	P=0.808	P=1.000	P=0.214		P=0.358		
Gradiente B (Cambio ascitis) 6.25% a 47.61%	14/162 (8.64)	1/16 (6.25)	10/21 (47.61)		2/77 (2.59)		27/276 (9.78)

15.10.1.11 Sexo-Cambio edema

	Sin cambio (n=130)	Disminución (n=27)	Aumento (n=29)		Missing (n=90)		Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
Categoría	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=121)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=26)	Hiponatremia (n=7) No hiponatremia (n=22)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Hombre (n=120)	2/34 (5.88)	0/5 (0.0)	1/4 (25.0)	P=0.295	4/75 (5.33)	P=0.538	7/120 (5.83)
Mujer (n=156)	7/94 (7.44)	1/22 (4.54)	6/25 (24.0)	P=0.032	6/15 (40.0)	P=0.001	20/156 (12.82)
	P=0.932	P=0.409	P=0.558		P<0.001		
Gradiente B (Cambio edema) 3.70% a 24.13%	9/130 (6.92)	1/27 (3.70)	7/29 (24.13)		10/190 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.1.12 Sexo-Índice de cambio Ascitis-Edema

	I (n=111)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=5)		Missing (n=90)		Gradiente A (Sexo) 5.83% a 12.82%
Categoría	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=105)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=34)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=27)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=3)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Hombre (n=120)	1/34 (2.94)	0/6 (0.0)	2/5 (40.0)	-	P=0.006	4/75 (5.33)	P=0.012	7/120 (5.83)
Mujer (n=156)	5/77 (6.49)	1/29 (3.44)	6/24 (25.0)	2/5 (40.0)	P=0.006	6/15 (40.0)	P<0.001	20/156 (12.82)
	P=0.758	P=0.376	P=0.894	P=NC		P<0.001		
Gradiente B (Índice de cambio ascitis- edema) 6.25% a 40.0%	6/111 (5.40)	1/35 (2.85)	8/35 (22.85)	2/5 (40.0)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.2 Child-Pugh

15.10.2.1 Child-Pugh-MELD

	Child-Pugh A (n=175)	Child-Pugh B-C (n=80)		Missing (n=21)		Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68%
Categoría	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=170)	Hiponatremia (n=11) No hiponatremia (n=69)		Hiponatremia (n=11) No hiponatremia (n=10)		Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	2/110 (1.81)	1/8 (12.5)	P=0.490	0/5 (0.0)	P=0.157	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	3/65 (4.61)	10/72 (13.88)	P=0.119	11/16 (68.75)	P<0.001	24/153 (15.68)
	P=0.546	P=0.665		P=0.030		
Gradiente B (Child-Pugh) 2.85% a 13.75%	5/175 (2.85)	11/80 (13.75)		11/21 (52.38)		27/276 (9.78)

15.10.2.2 Child-Pugh-Fase compensación

	Child-Pugh A (n=175)	Child-Pugh B-C (n=80)		Missing (n=21)		Gradiente A (Fase compensación) 4.20% a 29.06%
Categoría	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=170)	Hiponatremia (n=11) No hiponatremia (n=69)		Hiponatremia (n=11) No hiponatremia (n=10)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Fase compensada (n=214)	3/165 (1.81)	3/37 (8.10)	P=0.133	3/12 (24.0)	P<0.001	9/214 (4.20)
Fase descompensada (n=62)	2/10 (20.0)	8/43 (18.60)	P=0.729	8/9 (88.88)	P<0.001	18/62 (29.06)
	P=0.018	P=0.301		P=0.014		
Gradiente B (Child- Pugh) 2.85% a 13.75%	5/175 (2.85)	11/80 (13.75)		11/21 (52.38)		27/276 (9.78)

15.10.2.3 Child-Pugh-Cambio creatinina

	Child-Pugh A (n=175)	Child-Pugh B-C (n=80)		Missing (n=21)		Gradiente A (Cambio creatinina) 8.74% a 61.53%
Categoría	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=170)	Hiponatremia (n=11) No hiponatremia (n=69)		Hiponatremia (n=11) No hiponatremia (n=10)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Cambio Cr ≥3 mg/dL (n=13)	1/5 (20.0)	2/6 (33.33)	P=1.000	1/2 (50.0)	P=0.727	4/13 (61.53)
Cambio Cr <3 mg/dL (n=263)	4/170 (2.35)	9/74 (12.16)	P=0.005	10/19 (53.63)	P<0.001	23/263 (8.74)
	P=0.333	P=0.378		P=1.000		
Gradiente B (Child- Pugh) 2.85% a 13.75%	5/175 (2.85)	11/80 (13.75)		11/21 (52.38)		27/276 (9.78)

15.10.2.4 Child-Pugh-Cambio ascitis

	Sin cambio (n=162)	Disminución (n=16)	Aumento (n=21)		Missing (n=77)		Gradiente A (Child-Pugh) 2.83% a 13.75%
Categoría	Hiponatremia (n=14) No hiponatremia (n=148)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=15)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=11)		Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=75)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Child A (n=175)	2/113 (1.76)	0/4 (0.0)	2/6 (33.33)	P<0.001	1/52 (1.92)	P<0.001	5/175 (2.83)
Child B-C (n=80)	6/38 (15.78)	1/12 (8.33)	3/9 (33.33)	P=0.303	1/21 (4.76)	P=0.252	11/80 (13.75)
	P=0.004	P=1.000	P=0.576		P=0.745		
Missing (n=21)	6/11 (54.54)	-	5/6 (83.33)	P=0.512	0/4 (0.0)	P=0.035	11/21 (52.38)
	P<0.001	P=NC	P=0.240		P=0.745		
Gradiente B (Cambio ascitis) 6.25% a 47.61%	14/162 (8.64)	1/16 (6.25)	10/21 (47.61)		2/77 (2.59)		27/276 (9.78)

15.10.2.5 Child-Pugh-Cambio edema

	Sin cambio (n=130)	Disminución (n=27)	Aumento (n=29)		Missing (n=90)		Gradiente A (Child- Pugh) 2.83% a 13.75%
Categoría	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=121)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=26)	Hiponatremia (n=7) No hiponatremia (n=22)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Child A (n=175)	1/84 (1.19)	0/17 (0.0)	2/18 (11.11)	P=0.040	2/56 (3.57)	P=0.156	5/175 (2.83)
Child B-C (n=80)	5/37 (13.51)	1/10 (10.0)	3/9 (33.33)	P=0.295	2 /24 (8.33)	P=0.411	11/80 (13.75)
	P=0.370	P=0.385	P=0.381		P<0.001		
Missing (n=21)	3/9 (33.33)	-	2/2 (100.0)	P=0.354	6/10 (60.0)	P=0.186	11/21 (52.38)
	P<0.001	P=NC	P=0.015		P<0.001		
Gradiente B (Cambio edema) 3.70% a 24.13%	9/130 (6.92)	1/27 (3.70)	7/29 (24.13)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.2.6 Child-Pugh- Índice de cambio Ascitis-Edema

	I (n=111)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=5)		Missing (n=90)		Gradiente A (Child-Pugh) 2.83% a 13.75%
Categoría	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=105)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=34)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=27)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=3)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Child A (n=175)	0/78 (0.0)	0/20 (0.0)	2/18 (11.11)	1/3 (33.33)	P=0.348	2/56 (3.57)	P=0.002	5/175 (2.83)
Child B-C (n=80)	4/26 (15.38)	1/15 (6.66)	3/13 (23.07)	1/2 (50.0)	P=0.496	2/24 (8.33)	P=0.398	11/80 (13.75)
	P=0.003	P=0.429	P=0.690	P=1.000		P=0.579		
Missing (n=21)	2/7 (28.57)	-	3/4 (75.0)	-	P=0.242	6/10 (60.0)	P=0.267	11/21 (52.38)
	P<0.001	P=NC	P=0.023	P=NC		P<0.001		
Gradiente B (Índice de cambio ascitis-edema) 2.85% a 40.0 %	6/111 (5.40)	1/35 (2.85)	8/35 (22.85)	2/5 (40.0)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.3. MELD

15.10.3.1 MELD- Fase compensación

Categoría	Fase compensada (n=214)	Fase descompensada (n=62)	P	Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68%
	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=205)	Hiponatremia (n=18) No hiponatremia (n=44)		Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	1/111 (0.9)	2/12 (16.66)	P=0.017	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	8/103 (7.76)	16/50 (32.0)	P<0.001	24/153 (15.68)
	P=0.031	P=0.481		
Gradiente B (Fase compensación) 4.20% a 29.06%	9/214 (4.20)	18/62 (29.06)		27/276 (9.78)

15.10.3.2 MELD- Grado ascitis

Categoría	Ausente (n=229)	Ascitis leve (n=26)	Ascitis Moderada-grave (n=21)	P	Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68%
	Hiponatremia (n=16) No hiponatremia (n=213)	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=21)	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=15)		Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	1/111 (0.9)	1/7 (14.28)	1/5 (20.0)	P=0.003	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	15/118 (12.71)	4/19 (21.05)	5/16 (31.25)	P=0.127	24/153 (15.68)
	P<0.0001	P=1.000	P=1.000		
Gradiente B (Grado de ascitis) 6.98% a 28.57%	16/229 (6.98)	5/26 (19.23)	6/21 (28.57)		27/276 (9.78)

15.10.3.3 MELD-EHC

	Sin EHC (n=257)	EHC I-III (n=19)		Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68%
Categoría	Hiponatremia (n=18) No hiponatremia (n=239)	Hiponatremia(n=9) No hiponatremia (n=10)		Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	3/123 (2.43)	-	P=NC	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	15/134 (11.19)	9/19 (47.36)	P<0.001	24/153 (15.68)
	P=0.012	P=NC		
Gradiente B (EHC) 7.0% a 47.36%	18/257 (7.00)	9/19 (47.36)		27/276 (9.78)

15.10.3.4 MELD- Hipoalbuminemia

	No hipoalbuminemia (n=176)	Hipoalbuminemia (n=79)		Missing (n=21)		Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68%
Categoría	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=169)	Hiponatremia(n=11) No hiponatremia (n=68)		Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=12)		Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	3/101 (2.97)	0/17 (0.0)	P=0.910	0/5 (0.0)	P=0.715	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	4/75 (5.33)	11/62 (17.74)	P=0.041	9/16 (56.25)	P<0.001	24/153 (15.68)
	P=0.687	P=0.109		P=0.045		
Gradiente B (Hipoalbuminemia) 3.97% a 16.17%	7/176 (3.97)	11/68 (16.17)		9/21 (42.85)		27/276 (9.78)

15.10.3.5 MELD-Cambio creatinina

Categoría	Cambio Cr <3 mg/dL (n=263) Hiponatremia (n=23) No hiponatremia (n=240)	Cambio Cr ≥3 mg/dL (n=13) Hiponatremia(n=4) No hiponatremia (n=9)		Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68% Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	3/121 (2.47)	0/2 (0.0)	P=0.037	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	20/142 (14.08)	4/11 (36.36)	P=0.127	24/153 (15.68)
	P=0.002	P=1.000		
Gradiente B (Cambio creatinina) 8.74% a 61.53%	23/263 (8.74)	4/13 (61.53)		27/276 (9.78)

15.10.3.6 MELD-Cambio ascitis

Categoría	Sin cambio (n=162) Hiponatremia (n=14) No hiponatremia (n=148)	Disminución (n=16) Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=15)	Aumento (n=21) Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=11)		Missing (n=77) Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=75)		Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68% Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	2/4 (50.0)	0/3 (0.0)	1/3 (33.33)	P=0.356	0/43 (0.0)	P<0.001	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	12/88 (13.63)	1/13 (7.69)	9/18 (50.0)	P<0.001	2/77 (2.59)	P<0.001	24/153 (15.68)
	P=0.108	P=1.000	P=1.000		P=0.747		
Gradiente B (Cambio ascitis) 6.25% a 8.64%	14/162 (8.64)	1/16 (6.25)	10/21 (47.61)		2/77 (2.59)		27/276 (9.78)

15.10.3.7 MELD-Cambio edema

	Sin cambio (n=130)	Disminución (n=27)	Aumento (n=29)		Missing (n=90)		Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68%
Categoría	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=121)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=26)	Hiponatremia (n=7) No hiponatremia (n=22)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	2/57 (3.50)	1/14 (7.14)	1/8 (12.5)	P=0.514	0/45 (0.0)	P=0.295	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	7/73 (9.58)	0/13 (0.0)	6/21 (28.57)	P=0.023	10/45 (22.22)	P=0.042	24/153 (15.68)
	P=0.314	P=1.000	P=0.635		P=0.003		
Gradiente B (Cambio edema) 3.70% a 24.13%	9/130 (6.92)	1/27 (3.70)	7/29 (24.13)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.3.8 MELD- Índice de cambio Ascitis-Edema

	I (n=111)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=5)		Missing (n=90)		Gradiente A (MELD) 2.43% a 15.68%
Categoría	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=105)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=34)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=27)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=3)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
MELD ≤9 (n=123)	1/52 (1.92)	0/16 (0.0)	2/9 (22.22)	0/1 (0.0)	P=0.512	0/45 (0.0)	P=0.295	3/123 (2.43)
MELD 10-29 (n=153)	5/59 (8.47)	1/19 (5.26)	6/26 (23.07)	2/4 (50.0)	P=0.023	10/45 (22.22)	P=0.042	24/153 (15.68)
	P=0.270	P=1.000	P=1.000	P=1.000		P=0.003		
Gradiente B (Índice) 2.85% a 40.0%	6/111 (5.40)	1/35 (2.85)	8/35 (22.85)	2/5 (40.0)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.4 Fase de compensación

15.10.4.1 Fase compensación-Hipoalbuminemia

	No hipoalbuminemia (n=176)	Hipoalbuminemia (n=79)	Missing (n=21)		Gradiente A (Fase compensación) 4.20% a 29.06%
Categoría	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=169)	Hiponatremia(n=11) No hiponatremia (n=68)	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=12)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Fase compensada (n=214)	2/152 (1.31)	4/49 (8.16)	P=0.064	3/13 (23.07)	P<0.001 9/214 (4.20)
Fase descompensada (n=62)	5/24 (20.83)	7/30 (23.33)	P=0.826	6/8 (75.0)	P=0.008 18/62 (29.06)
Gradiente B (Hipoalbuminemia) 3.97% a 16.17%	P<0.001 7/176 (3.97)	P=0.092 11/68 (16.17)		P=0.032 9/21 (42.85)	27/276 (9.78)

Colinealidad $\left\{ \begin{matrix} 30 & 24 \\ 49 & 152 \end{matrix} \right\}$ ($p < 0.001$) positiva. $X^2 = 19.35$; $\Phi^2 = 0.075$; $\Phi = 0.27$.

15.10.4.2 Fase compensación-Hiperbilirrubinemia

	Fase compensada (n=214)	Fase descompensada (n=62)		Gradiente A (Hiperbilirrubinemia) 3.80% a 13.45%
Categoría	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=205)	Hiponatremia (n=18) No hiponatremia (n=44)		Desenlace Hiponatremia No (%)
No hiperbilirrubinemia (n=105)	2/89 (2.24)	2/16 (12.5)	P=0.207	4/105 (3.80)
Hiperbilirrubinemia (n=171)	7/125 (5.6) P=0.390	16/46 (34.78) P=0.117	P<0.001	23/171 (13.45)
Gradiente B (Fase compensación) 4.20% a 29.06%	9/214 (4.20)	18/62 (29.06)		27/276 (9.78)

15.10.4.3 Fase compensación-Cambio creatinina

	Fase compensada (n=214)	Fase descompensada (n=62)		Gradiente A (Cambio creatinina) 8.74% a 61.53%
Categoría	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=205)	Hiponatremia (n=18) No hiponatremia (n=44)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Cambio Cr <3 mg/dL (n=263)	7/206 (3.39)	16/57 (28.07)	P<0.001	23/263 (8.74)
Cambio Cr ≥3 mg/dL (n=13)	2/8 (25.0)	2/5 (40.0)	P=0.962	4/13 (61.53)
	P=0.037	P=0.622		
Gradiente B (Fase compensación) 4.20% a 29.06%	9/214 (4.20)	18/62 (29.06)		27/276 (9.78)

15.10.4.4 Fase compensación-Cambio ascitis

	Sin cambio (n=162)	Disminución (n=16)	Aumento (n=21)		Missing (n=77)		Gradiente A (Fase compensación) 4.20% a 29.06%
Categoría	Hiponatremia (n=14) No hiponatremia (n=148)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=15)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=11)		Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=75)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Fase compensada (n=214)	5/144 (3.47)	-	2/8 (25.0)	P=0.050	2/62 (3.22)	P=0.012	9/214 (4.20)
Fase descompensada (n=62)	9/18 (50.0)	1/16 (6.25)	8/13 (61.53)	P=0.004	0/15 (0.0)	P<0.001	18/62 (29.06)
	P<0.001	P=NC	P=0.183		P=1.000		
Gradiente B (Cambio ascitis) 6.25% a 47.61%	14/162 (8.64)	1/16 (6.25)	10/21 (47.61)		2/77 (2.59)		27/276 (9.78)

15.10.4.5 Fase compensación-Cambio edema

	Aumento (n=29)	Disminución (n=27)	Sin cambio (n=130)		Missing (n=90)		Gradiente A (Fase compensación) 4.20% a 29.06%
Categoría	Hiponatremia (n=7) No hiponatremia (n=22)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=26)	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=121)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Fase descompensada (n=62)	3/8 (37.5)	1/5 (20.0)	6/22 (27.27)	P=0.775	8/26 (30.76)	P=1.000	18/62 (29.06)
Fase compensada (n=214)	4/21 (19.04)	0/21 (0.0)	3/108 (2.77)	P=0.003	2/64 (3.12)	P=0.005	9/214 (4.20)
	P=0.357	P=0.002	P<0.001		P=0.001		
Gradiente B (Cambio edema) 6.92% a 24.13%	7/29 (24.13)	1/27 (3.70)	9/130 (6.92)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.4.6 Fase compensación- Índice de cambio Ascitis-Edema

	I (n=111)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=5)		Missing (n=90)		Gradiente A (Fase compensación) 4.20% a 29.06%
Categoría	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=105)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=34)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=27)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=3)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Fase compensada (n=214)	2/103 (1.94)	0/21 (0.0)	4/23 (17.39)	1/3 (33.33)	P=0.001	2/64 (3.12)	P<0.001	9/214 (4.20)
Fase descompensada (n=62)	4/8 (50.0)	1/14 (7.14)	4/12 (33.33)	1/2 (50.0)	P=0.174	8/26 (30.76)	P=0.269	18/62 (29.06)
	P<0.001	P=0.400	P=0.402	P=1.000		P=0.001		
Gradiente B (Índice) 2.85% a 40.0%	6/111 (5.40)	1/35 (2.85)	8/35 (22.85)	2/5 (40.0)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.4.7 Fase compensación- Índice de cambio Ascitis-Edema

	I-II (n=146)	III-IV (n=40)		Missing (n=90)		Gradiente A (Fase compensación) 4.20% a 29.06%
Categoría	Hiponatremia (n=7) No hiponatremia (n=139)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=30)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Fase compensada (n=214)	2/124 (1.61)	5/26 (7.69)	P=0.003	2/64 (3.12)	P<0.001	9/214 (4.20)
Fase descompensada (n=62)	5/22 (22.72)	5/14 (35.71)	P=0.635	8/26 (30.76)	P=0.681	18/62 (29.06)
	P=0.402	P=1.000		P=0.001		
Gradiente B (Índice) 2.85% a 40.0%	8/35 (22.85)	2/5 (40.0)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

Colinealidad inefectiva $\left\{ \begin{matrix} 6 & 4 \\ 65 & 72 \end{matrix} \right\}$ ($p=0.004$) positiva. $X^2= 7.99$; $\Phi^2= 0.042$; $\Phi= 0.20$.

15.10.5 Grado de ascitis

15.10.5.1 Grado ascitis-EHC

	Ausente (n=229)	Ascitis leve (n=26)	Ascitis Moderada-grave (n=21)		Gradiente A (EHC) 7.0% a 47.36%
Categoría	Hiponatremia (n=16) No hiponatremia (n=213)	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=21)	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=15)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Sin EHC (n=257)	9/214 (4.20)	5/24 (20.83)	4/19 (21.05)	P<0.001	18/257 (7.00)
EHC I-III (n=19)	7/15 (46.66)	0/2 (0.0)	2/2 (100.0)	P=0.134	9/19 (47.36)
	P<0.001	P=1.000	P=0.071		
Gradiente B (Grado ascitis) 6.98% a 28.57%	16/229 (6.98)	5/26 (19.23)	6/21 (28.57)		27/276 (9.78)

15.10.5.2 Grado ascitis-Hipoalbuminemia

	Ausente (n=229)	Ascitis leve (n=26)	Ascitis Moderada-grave (n=21)		Gradiente A (Hipoalbuminemia) 3.97 % a 13.92%
Categoría	Hiponatremia (n=16) No hiponatremia (n=213)	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=21)	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=15)		Desenlace Hiponatremia No (%)
No hipoalbuminemia (n=176)	5/161 (3.1)	1/9 (11.11)	1/6 (16.66)	P=0.132	7/176 (3.97)
Hipoalbuminemia (n=79)	5/52 (9.61) P=0.133	3/16 (18.75) P=1.000	3/11 (27.27) P=1.000	P=0.252	11/79 (13.92)
Missing (n=21)	6/16 (37.5) P<0.001	1/1 (100.0) P=0.101	2/4 (50.0) P=0.493	P=0.853	9/21 (42.85)
Gradiente B (Grado de ascitis) 6.98% a 28.57%	16/229 (6.98)	5/26 (19.23)	6/21 (28.57)		27/276 (9.78)

15.10.5.3 Grado ascitis-Hiperbilirrubinemia

	Ausente (n=229)	Ascitis leve (n=26)	Ascitis Moderada-grave (n=21)		Gradiente A (Hiperbilirrubinemia) 3.80% a 13.45%
Categoría	Hiponatremia (n=16) No hiponatremia (n=213)	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=21)	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=15)		Desenlace Hiponatremia No (%)
No hiperbilirrubinemia (n=105)	3/92 (3.26)	0/6 (0.0)	1/7 (14.28)	P=0.300	4/105 (3.80)
Hiperbilirrubinemia (n=171)	13/137 (9.48) P=0.122	5/20 (25.0) P=0.298	5/14 (35.71) P=0.613	P=0.006	23/171 (13.45)
Gradiente B (Grado ascitis) 6.98% a 28.57%	16/229 (6.98)	5/26 (19.23)	6/21 (28.57)		27/276 (9.78)

15.10.5.4 Grado ascitis-Cambio creatinina

	Ausente (n=229)	Ascitis leve (n=26)	Ascitis Moderada-grave (n=21)		Gradiente A (Cambio creatinina) 8.74% a 61.53%
Categoría	Hiponatremia (n=16) No hiponatremia (n=213)	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=21)	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=15)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Cambio Cr <3 mg/dL (n=263)	14/220 (6.36)	3/23 (13.04)	6/20 (30.0)	P=0.062	23/263 (8.74)
Cambio Cr ≥3 mg/dL (n=13)	2/9 (22.22)	2/3 (66.66)	0/1 (0.0)	P=0.277	4/13 (61.53)
	P=0.687	P=0.085	P=1.000		
Gradiente B (Grado ascitis) 6.98% a 28.57%	16/229 (6.98)	5/26 (19.23)	6/21 (28.57)		27/276 (9.78)

15.10.5.5 Grado ascitis-Cambio ascitis

	Sin cambio (n=162)	Disminución (n=16)	Aumento (n=21)		Missing (n=77)		Gradiente A (Grado ascitis) 6.98% a 28.57%
Categoría	Hiponatremia (n=14) No hiponatremia (n=148)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=15)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=11)		Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=75)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Ausente (n=229)	7/149 (4.69)	-	7/13 (53.84)	P<0.001	2/67 (2.98)	P<0.001	16/229 (6.98)
Ascitis leve (n=26)	2/5 (40.0)	0/11 (0.0)	3/7 (42.85)	P=0.053	0/3 (0.0)	P=0.064	5/26 (19.23)
Ascitis moderada- Grave (n=21)	5/8 (62.5)	1/5 (20.0)	0/1 (0.0)	P=0.215	0/7 (0.0)	P=0.063	6/21 (28.57)
	P<0.001	P=0.313	P=0.556		P=0.858		
Gradiente B (Cambio ascitis) 6.25% a 47.61%	14/162 (8.64)	1/16 (6.25)	10/21 (47.61)		2/77 (2.59)		27/276 (9.78)

15.10.5.6 Grado ascitis-Cambio edema

	Sin cambio (n=162)	Disminución (n=16)	Aumento (n=21)		Missing (n=77)		Gradiente A (Grado ascitis) 6.98% a 28.57%
Categoría	Hiponatremia (n=14) No hiponatremia (n=148)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=15)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=11)		Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=75)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Ausente (n=229)	3/108 (2.77)	0/21 (0.0)	4/21 (19.04)	P=0.003	9/79 (11.39)	0.011	16/229 (6.98)
Ascitis leve (n=26)	4/14 (28.57)	0/5 (0.0)	1/4 (25.0)	P=0.407	0/3 (0.0)	P=0.581	5/26 (19.23)
Ascitis Moderada- Grave (n=21)	2/8 (25.0)	1/1 (100.0)	2/4 (50.0)	P=0.296	1/8 (12.5)	P=0.288	6/21 (28.57)
	P<0.001	P<0.001	P=0.415		P=0.839		
Gradiente B (Cambio ascitis) 6.25% a 47.61%	14/162 (8.64)	1/16 (6.25)	10/21 (47.61)		2/77 (2.59)		27/276 (9.78)

15.10.5.7 Grado ascitis- Índice de cambio Ascitis-Edema

	I (n=111)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=5)		Missing (n=90)		Gradiente A (Grado ascitis) 6.98% a 28.57%
Categoría	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=105)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=34)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=27)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=3)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Ausente (n=229)	2/103 (1.94)	0/21 (0.0)	4/23 (17.39)	1/3 (33.33)	P=0.001	9/79 (11.39)	P=0.005	16/229 (6.98)
Ascitis leve (n=26)	2/3 (66.66)	0/11 (0.0)	2/7 (28.57)	1/2 (50.0)	P=0.084	0/3 (0.0)	P=0.054	5/26 (19.23)
Ascitis moderada- Grave (n=21)	2/5 (40.0)	1/3 (33.33)	2/5 (40.0)	-	P=0.979	1/8 (12.5)	P=0.876	6/21 (28.57)
	P<0.001	P=0.004	P=0.508	P=1.000		P=0.839		
Gradiente B (Índice de cambio ascitis- edema) 2.85% a 40.0%	6/111 (5.40)	1/35 (2.85)	8/35 (22.85)	2/5 (40.0)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.6 EHC

15.10.6.1 EHC-Hipoalbuminemia

Categoría	Sin EHC (n=257)	EHC I-III (n=19)	Gradiente A (Hipoalbuminemia) 3.97% a 13.92%	
	Hiponatremia (n=18) No hiponatremia (n=239)	Hiponatremia(n=9) No hiponatremia (n=10)	Desenlace Hiponatremia No (%)	
No hipoalbuminemia (n=176)	4/166 (2.40)	3/10 (30.0)	P=0.011	7/176 (3.97)
Hipoalbuminemia (n=79)	9/74 (12.16) P=0.007	2/5 (40.0) P=1.000	P=0.280	11/79 (13.92)
Missing (n=21)	5/17 (29.41) P=0.128	4/4 (100.0) P=0.056		9/21 (42.85)
Gradiente B (EHC) 7.0% a 47.36%	18/257 (7.00)	9/19 (47.36)		27/276 (9.78)

Se evaluó la colinealidad $\left\{ \frac{5}{10} \mid \frac{74}{166} \right\}$ ($\rho=0.933$) negativa. $X^2= 0.41$; $\Phi^2= 0.0014$; $\Phi= 0.038$.

15.10.6.2 EHC-Hiperbilirrubinemia

Categoría	Sin EHC (n=257)	EHC I-III (n=19)	Gradiente A (Bilirrubina) 3.80% a 13.45%	
	Hiponatremia (n=18) No hiponatremia (n=239)	Hiponatremia(n=9) No hiponatremia (n=10)	Desenlace Hiponatremia No (%)	
No hiperbilirrubinemia (n=105)	3/102 (2.94)	1/3 (33.3)	P=0.238	4/105 (3.80)
Hiperbilirrubinemia (n=171)	15/155 (9.67) P=0.069	8/16 (50.0) P=1.000	P<0.001	23/171 (13.45)
Gradiente B (EHC) 7.0% a 47.36%	18/257 (7.00)	9/19 (47.36)		27/276 (9.78)

15.10.6.3 EHC-Cambio creatinina

Categoría	Sin EHC (n=257)	EHC I-III (n=19)	P	Gradiente A (Cambio Cr) 8.74% a 61.53%
	Hiponatremia (n=18) No hiponatremia (n=239)	Hiponatremia(n=9) No hiponatremia (n=10)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Cambio Cr < 0.3 mg/dL (n=263)	14/245 (5.71)	9/18 (50.0)	P<0.001	23/263 (8.74)
Cambio Cr > 0.3 mg/dL (n=13)	4/12 (33.33)	0/1 (0.0)	P=1.000	4/13 (61.53)
	P=0.002	P=1.000		
Gradiente B (EHC) 7.0% a 47.36%	18/257 (7.00)	9/19 (47.36)		27/276 (9.78)

15.10.6.4 EHC-Cambio ascitis

	Sin cambio (n=162)	Disminución (n=16)	Aumento (n=21)		Missing (n=77)		Gradiente A (EHC) 7.0% a 47.36%
Categoría	Hiponatremia (n=14) No hiponatremia (n=148)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=15)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=11)		Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=75)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Sin EHC (n=257)	10/155 (6.45)	1/15 (6.66)	5/16 (31.25)	P=0.003	2/71 (2.81)	P=0.001	18/257 (7.00)
EHC I-III (n=19)	4/7 (57.14) P<0.001	0/1 (0.0) P=1.000	5/5 (100.0) P=0.012	P=0.084	0/6 (0.0) P=1.000	P=0.009	9/19 (47.36)
Gradiente B (Cambio ascitis) 6.25% a 47.61%	14/162 (8.64)	1/16 (6.25)	10/21 (47.61)		2/77 (2.59)		27/276 (9.78)

15.10.6.5 EHC-Cambio edema

	Sin cambio (n=130)	Disminución (n=27)	Aumento (n=29)		Missing (n=90)		Gradiente A (EHC) 7.0% a 47.36%
Categoría	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=121)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=26)	Hiponatremia (n=7) No hiponatremia (n=22)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Sin EHC (n=257)	9/130 (6.92)	1/26 (3.84)	6/28 (21.42)	P=0.030	2/73 (2.73)	P=0.012	18/257 (7.00)
EHC I-III (n=19)	-	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	P=1.000	8/17 (47.05)	P=0.366	9/19 (47.36)
	P=NC	P=1.000	P=0.241		P<0.001		
Gradiente B (Cambio edema) 6.92% a 24.13%	9/130 (6.92)	1/27 (3.70)	7/29 (24.13)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.6.6 EHC- Índice de cambio Ascitis-Edema

	I (n=111)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=5)		Missing (n=90)		Gradiente A (EHC) 7.0% a 47.36%
Categoría	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=105)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=34)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=27)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=3)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Sin EHC (n=257)	6/111 (5.40)	1/34 (2.94)	7/34 (20.58)	2/5 (40.0)	P=0.002	2/73 (2.73)	P<0.001	18/257 (7.00)
EHC I-III (n=19)	-	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	-	P=1.000	8/17 (47.05)	P=0.366	9/19 (47.36)
	P=NC	P=1.000	P=0.229	P=NC		P<0.001		
Gradiente B (Índice de cambio ascitis- edema) 2.85% a 40.0%	6/111 (5.40)	1/35 (2.85)	8/35 (22.85)	2/5 (40.0)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.7 Hipoalbuminemia

15.10.7.1 Hipoalbuminemia-Hiperbilirrubinemia

	No hipoalbuminemia (n=176)	Hipoalbuminemia (n=79)		Missing (n=21)		Gradiente A (Hiperbilirrubinemia) 3.80% a 13.45%
Categoría	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=169)	Hiponatremia(n=11) No hiponatremia (n=68)		Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=12)		Desenlace Hiponatremia No (%)
No hiperbilirrubinemia (n=105)	3/88 (3.40)	1/17 (5.88)	P=0.838	-		4/105 (3.80)
Hiperbilirrubinemia (n=171)	4/88 (4.54)	10/62 (16.12)	P=0.034	9/21 (42.85)	P<0.001	23/171 (13.45)
	P=1.000	P=1.000		P=NC		
Gradiente B (Hipoalbuminemia) 3.97% a 16.17%	7/176 (3.97)	11/68 (16.17)		9/21 (42.85)		27/276 (9.78)

15.10.7.2 Hipoalbuminemia-Cambio creatinina

	No hipoalbuminemia (n=176)	Hipoalbuminemia (n=79)		Missing (n=21)		Gradiente A (Cambio creatinina) 8.74% a 61.53%
Categoría	Hiponatremia (n=5) No hiponatremia (n=169)	Hiponatremia(n=11) No hiponatremia (n=68)		Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=12)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Cambio Cr < 0.3 mg/dL (n=263)	7/172 (4.06)	8/65 (12.30)	P=0.043	8/18 (44.44)	P<0.001	23/263 (8.74)
Cambio Cr > 0.3 mg/dL (n=13)	0/4 (0.0)	3/6 (50.0)	P=0.200	1/3 (33.33)	P=0.243	4/13 (61.53)
	P=0.378	P=0.044		P=1.000		
Gradiente B (Hipoalbuminemia) 3.97% a 16.17%	7/176 (3.97)	11/68 (16.17)		9/21 (42.85)		27/276 (9.78)

15.10.7.3 Hipoalbuminemia-Cambio ascitis

	Sin cambio (n=162)	Disminución (n=16)	Aumento (n=21)		Missing (n=77)		Gradiente A (Hipoalbuminemia) 3.97% a 13.92%
Categoría	Hiponatremia (n=14) No hiponatremia (n=148)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=15)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=11)		Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=75)		Desenlace Hiponatremia No (%)
No hipoalbuminemia (n=176)	4/112 (3.57)	0/8 (0.0)	3/7 (42.85)	P<0.001	0/49 (0.0)	P<0.001	7/176 (3.97)
Hipoalbuminemia (n=79)	5/40 (12.5)	1/8 (12.5)	3/9 (33.33)	P=0.290	2/22 (9.09)	P=0.463	11/79 (13.92)
	P=0.054	P=1.000	P=0.576		P=0.092		
Missing (n=21)	5/10 (50.0)	-	4/5 (80.0)	P=0.580	0/6 (0.0)	P=0.023	9/21 (42.85)
	P<0.001	P=1.000	P=0.234		P=0.077		
Gradiente B (Cambio ascitis) 6.25% a 47.61%	14/162 (8.64)	1/16 (6.25)	10/21 (47.61)		2/77 (2.59)		27/276 (9.78)

15.10.7.4 Hipoalbuminemia-Cambio edema

	Sin cambio (n=130)	Disminución (n=27)	Aumento (n=29)		Missing (n=90)		Gradiente A (Hipoalbuminemia) 3.97% a 13.92%
Categoría	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=121)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=26)	Hiponatremia (n=7) No hiponatremia (n=22)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
No hipoalbuminemia (n=176)	2/84 (2.38)	0/19 (0.0)	2/16 (12.5)	=0.081	3/57 (5.26)	P=0.297	7/176 (3.97)
Hipoalbuminemia (n=79)	4/37 (10.81)	1/8 (12.5)	3/11 (27.27)	P=0.387	3/23 (13.04)	P=0.794	11/79 (13.92)
	P=0.070	P=0.296	P=0.370		P=0.346		
Missing (n=21)	3/9 (33.33)	-	2/2 (100.0)	P=0.182	4/10 (40.0)	0.219	9/21 (42.85)
	P=0.001	P=NC	P=0.022		P=0.005		
Gradiente B (Cambio edema) 6.92% a 24.13%	9/130 (6.92)	1/27 (3.70)	7/29 (24.13)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.7.5 Hipoalbuminemia- Índice de cambio Ascitis-Edema

	I (n=111)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=5)		Missing (n=90)		Gradiente A (Hipoalbuminemia) 3.97% a 13.92%
Categoría	Hiponatremia (n=6) No	Hiponatremia (n=1) No	Hiponatremia (n=8) No	Hiponatremia (n=2) No		Hiponatremia (n=10) No		Desenlace Hiponatremia No (%)
	hiponatremia (n=105)	hiponatremia (n=34)	hiponatremia (n=27)	hiponatremia (n=3)		hiponatremia (n=80)		
No hipoalbuminemia (n=176)	1/77 (12.98)	0/23 (0.0)	2/16 (12.5)	1/3 (33.33)	P=0.003	3/57 (5.26)	P=0.014	7/176 (3.97)
Hipoalbuminemia (n=79)	3/27 (11.11)	1/12 (8.33)	3/15 (20.0)	1/2 (50.0)	P=0.520	3/23 (13.04)	P=0.535	11/79 (13.92)
	P=0.052	P=0.343	P=0.653	P=1.000		P=0.346		
Missing (n=21)	2/7 (28.57)	-	3/4 (75.0)	-	P=0.242	4/10 (40.0)	P=0.316	9/21(42.85)
	P=0.003		P=0.027	P=1.000		P=0.005		
Gradiente B (Índice) 2.85% a 40.0%	6/111 (5.40)	1/35 (2.85)	8/35 (22.85)	2/5 (40.0)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.8 Hiperbilirrubinemia

15.10.8.1 Hiperbilirrubinemia-Cambio creatinina

Categoría	No hiperbilirrubinemia (n=105)	Hiperbilirrubinemia (n=171)	P	Gradiente A (Cambio creatinina) 8.74% a 61.53%
	Hiponatremia (n=4) No hiponatremia (n=101)	Hiponatremia (n=23) No hiponatremia (n=148)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Cambio Cr < 0.3 mg/dL (n=263)	3/101 (2.97)	20/162 (12.34)	P=0.017	23/263 (8.74)
Cambio Cr > 0.3 mg/dL (n=13)	1/4 (25.0)	3/9 (33.33)	P=1.000	4/13 (61.53)
Gradiente B (Hiperbilirrubinemia) 3.80% a 13.45%	P=0.355 4/105 (3.80)	P=0.196 23/171 (13.45)		27/276 (9.78)

15.10.8.2 Hiperbilirrubinemia-Cambio ascitis

	Sin cambio (n=162)	Disminución (n=16)	Aumento (n=21)		Missing (n=77)		Gradiente A (Hiperbilirrubinemia) 3.80% a 13.45%
Categoría	Hiponatremia (n=14) No	Hiponatremia (n=1) No	Hiponatremia (n=10) No		Hiponatremia (n=2) No		Desenlace Hiponatremia No (%)
	hiponatremia (n=148)	hiponatremia (n=15)	hiponatremia (n=11)		hiponatremia (n=75)		
No hiperbilirrubinemia (n=105)	3/58 (5.17)	0/3 (0.0)	0/4 (0.0)	P=0.872	1/44 (2.27)	P=1.000	4/105 (3.80)
Hiperbilirrubinemia (n=171)	11/104 (10.57)	1/13 (7.69)	10/17 (58.82)	P<0.001	1/37 (2.70)	P<0.001	23/171 (13.45)
	P=0.378	P=1.000	P=0.090		P=1.000		
Gradiente B (Cambio ascitis) 6.25% a 47.61%	14/162 (8.64)	1/16 (6.25)	10/21 (47.61)		2/77 (2.59)		27/276 (9.78)

15.10.8.3 Hiperbilirrubinemia-cambio edema

	Sin cambio (n=130)	Disminución (n=27)	Aumento (n=29)		Missing (n=90)		Gradiente A (Hiperbilirrubinemia) 3.80% a 13.45%
Categoría	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=121)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=26)	Hiponatremia (n=7) No hiponatremia (n=22)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
No hiperbilirrubinemia (n=105)	1/41 (2.43)	0/11 (0.0)	1/10 (10.0)	0.375	2/43 (4.65)	0.849	4/105 (3.80)
Hiperbilirrubinemia (n=171)	8/89 (8.98)	1/16 (6.25)	6/19 (31.57)	0.017	8/47 (17.02)	0.041	23/171 (13.45)
	P=0.320	P=1.000	P=0.367		P=0.093		
Gradiente B (Cambio edema) 3.70% a 24.13%	9/130 (6.92)	1/27 (3.70)	7/29 (24.13)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.8.4 Hiperbilirrubinemia- Índice de cambio Ascitis-Edema

	I (n=111)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=5)		Missing (n=90)		Gradiente A (Hiperbilirrubinemia) 3.80% a 13.45%
Categoría	Hiponatremia (n=6) No	Hiponatremia (n=1) No	Hiponatremia (n=8) No	Hiponatremia (n=2) No		Hiponatremia (n=10) No		Desenlace Hiponatremia No (%)
	hiponatremia (n=105)	hiponatremia (n=34)	hiponatremia (n=27)	hiponatremia (n=3)		hiponatremia (n=80)		
No hiperbilirrubinemia (n=105)	1/36 (2.77)	0/14 (0.0)	1/10 (10.0)	0/2 (0.0)	P00.775	2/43 (4.65)	P=0.760	4/105 (3.80)
Hiperbilirrubinemia (n=171)	5/75 (6.66)	1/21 (4.76)	7/25 (28.0)	2/3 (66.6)	P<0.001	8/47 (17.02)	P=0.002	23/171 (13.45)
	P=0.689	P=1.000	P=0.390	P=0.400		P=0.093		
Gradiente B (Índice de cambio ascitis- edema) 2.85% a 40.0%	6/111 (5.40)	1/35 (2.85)	8/35 (22.85)	2/5 (40.0)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.9 Cambio creatinina

15.10.9.1 Cambio creatinina-Cambio ascitis

	Sin cambio (n=162)	Disminución (n=16)	Aumento (n=21)		Missing (n=77)		Gradiente A (Cambio creatinina) 8.74% a 61.53%
Categoría	Hiponatremia (n=14) No hiponatremia (n=148)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=15)	Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=11)		Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=75)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Cambio Cr < 0.3 mg/dL (n=263)	12/157 (7.64)	1/15 (6.66)	9/20 (45.0)	P<0.001	1/71 (14.08)	P<0.001	23/263 (8.74)
Cambio Cr > 0.3 mg/dL (n=13)	2/5 (40.0)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	P=0.350	1/6 (16.66)	P=0.441	4/13 (61.53)
	P=0.084	P=1.000	P=0.476		P=0.151		
Gradiente B (Cambio ascitis) 6.25% a 47.61%	14/162 (8.64)	1/16 (6.25)	10/21 (47.61)		2/77 (2.59)		27/276 (9.78)

15.10.9.2 Cambio creatinina-Cambio edema

	Sin cambio (n=130)	Disminución (n=27)	Aumento (n=29)		Missing (n=90)		Gradiente A (Cambio creatinina) 8.74% a 61.53%
Categoría	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=121)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=26)	Hiponatremia (n=7) No hiponatremia (n=22)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Cambio Cr < 0.3 mg/dL (n=263)	7/125 (5.6)	1/27 (3.70)	6/27 (22.22)	P=0.005	9/84 (10.71)	P=0.023	23/263 (8.74)
Cambio Cr > 0.3 mg/dL (n=13)	2/5 (40.0)	-	1/2 (50.0)	P=1.000	1/6 (16.66)	P=0.575	4/13 (61.53)
	P=0.038	P=NC	P=0.431		P=0.517		
Gradiente B (Cambio edema) 6.92% a 24.13%	9/130 (6.92)	1/27 (3.70)	7/29 (24.13)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10.9.3 Cambio creatinina- Índice de cambio Ascitis-Edema

	I (n=111)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=5)		Missing (n=90)		Gradiente A (Cambio Cr) 8.74% a 61.53%
Categoría	Hiponatremia (n=6) No hiponatremia (n=105)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=34)	Hiponatremia (n=8) No hiponatremia (n=27)	Hiponatremia (n=2) No hiponatremia (n=3)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Cambio Cr < 0.3 mg/dL (n=263)	4/107 (3.73)	1/34 (2.94)	8/34 (23.52)	1/4 (25.0)	P<0.001	9/84 (10.71)	P=0.003	23/263 (8.74)
Cambio Cr > 0.3 mg/dL (n=13)	2/4 (50.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	P=0.550	1/6 (16.66)	P=0.355	4/13 (61.53)
	P=0.004	P=1.000	P=1.000	P=0.400		P=0.517		
Gradiente B (Índice de cambio ascitis- edema) 2.85% a 40.0%	6/111 (5.40)	1/35 (2.85)	8/35 (22.85)	2/5 (40.0)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.10 Cambio ascitis

15.10.10.1 Cambio ascitis-Cambio edema

	Sin cambio edema (n=130)	Disminución edema (n=27)	Aumento edema (n=29)		Missing (n=90)		Gradiente A (Cambio ascitis) 6.25% a 47.61%
Categoría	Hiponatremia (n=9) No hiponatremia (n=121)	Hiponatremia (n=1) No hiponatremia (n=26)	Hiponatremia (n=7) No hiponatremia (n=22)		Hiponatremia (n=10) No hiponatremia (n=80)		Desenlace Hiponatremia No (%)
Sin cambio ascitis (n=162)	6/111 (5.40)	0/22 (0.0)	5/21 (23.80)	P=0.004	3/8 (37.5)	P<0.001	14/162 (22.58)
Disminución ascitis (n=16)	0/8 (0.0)	1/5 (20.0)	0/3 (0.0)	P=0.343	-		1/16 (6.25)
Aumento ascitis (n=21)	3/11 (27.27)	-	2/5 (40.0)	P=1.000	5/5 (100.0)	P=0.024	10/21 (47.61)
Missing (n=77)	P=0.314 -	P=1.000 -	P=0.635 -		P=0.003 2/77 (2.59)	P=NC	2/77 (2.59)
	P=0.314	P=1.000	P=0.635		P=0.003		
Gradiente B (Cambio edema) 3.70% a 24.13%	9/130 (6.92)	1/27 (3.70)	7/29 (24.13)		10/90 (11.11)		27/276 (9.78)

15.11 Índices asociados al desarrollo de hiponatremia hipervolémica.

Variable	Modelo 15.11.1		Modelo 15.11.2	
	RR (I.C. 95%)	p	RR (I.C. 95%)	p
Sexo	1		1	
Hombre	2.48	0.096	2.70	0.120
Mujer	(0.85-7.27)		(0.77-9.50)	
Edad	1		1	
< 65 años	0.43	0.158	0.43	0.163
≥ 65 años	(0.13-1.37)		(0.13-1.39)	
Etiología	1		1	
Otra*	4.96	0.077	4.27	0.110
Alcohólica	(0.84-29.28)		(0.71-25.47)	
Índice MELD-FaseCH-Cambio Cr	1		1	
I	7.22 (0.84-61.48)	0.070	5.33 (0.72-55.13)	0.095
II	29.71 (3.04-290.11)	0.004	26.05 (2.64-256.96)	0.005
III	51.21 (6.44-407.12)	<0.001	37.14 (4.57-201.88)	0.001
IV				
Índice de cambio ascitis-edema			1	
I-II			3.95 (1.26-12.41)	0.018
III-IV				
R² de Cox y Snell	0.149		0.149	
R² de Nagelkerke	0.315		0.315	

*Otra etiología diferente a alcohol. Modelo VIII: Categoría "Missing" de la variable Índice de cambio ascitis-edema, RR 2.35 (I.C. 95% 0.65-8.52, p=0.192).